Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области
«Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. академика В.И. Краснопольского»

На правах рукописи

ТРИЩЕНКОВА
ОЛЬГА ВЛАДИМИРОВНА

ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ ЭКСЦИЗИОННЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н., профессор РАН Зароченцева Н.В.

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4
ГЛАВА 1. 13
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ....13
1.1. Определение, классификация, эпидемиология, патогенез и факторы риска развития цервикальных интраэпителиальных неоплазий высокой степени. 13
1.2. Диагностика, методы лечения плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки высокой степени.....17
1.3. Рецидивы цервикальных интраэпителиальных поражений шейки матки тяжелой степени. 20
1.4. Фотодинамическая терапия шейки матки, как метод лечения и снижения рецидивов HSIL. 25
ГЛАВА 2. 34
ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ. 35
2.1. Критерии включения пациенток. 35
2.2. Дизайн исследования. 35
2.3. Специальные методы исследования. 38
2.3.1. ВПЧ – тестирование. 38
2.3.2. Цитологическое исследование. 38
2.3.3. Микробиологические исследования. 40
2.3.4. Расширенная кольпоскопия. 40
2.3.5. Биопсия шейки матки и гистологическое исследование. 41
2.3.6. Фотодинамическая терапия. 42
ГЛАВА 3. 45
ОПИСАНИЕ АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ ПАЦИЕНТОК РЕТРОСПЕКТИВНОЙ ГРУППЫ (I ГРУППА) И ПРОСПЕКТИВНОЙ ГРУППЫ (II ГРУППА). 45
3.1. Возраст пациенток, анамнестические данные, менструальная функция, цервикальный анамнез. 45
3.2. Коитархе, контрацепция, акушерский анамнез. 51
ГЛАВА 4. 53
РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ, ЛЕЧЕНИЯ И НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК РЕТРОСПЕКТИВНОЙ ГРУППЫ 54
4.1. Результаты преодоперационного обследования. 54
4.1.1. Обследование на ВПЧ перед хирургическим лечением. Генотипирование. 54
4.1.2. Цитологическое исследование. 55
4.1.3. Расширенная кольпоскопия. 56
4.2. Хирургическое лечение. Результаты гистологического исследования. 57

4.3. Результаты послеоперационного наблюдения.....59
ретроспективной группы.....60
4.3.1. Остаточные поражения и рецидивы после хирургического лечения пациенток ретроспективной группы. Время возникновения рецидива. 60
4.3.2. Остаточные поражения и рецидивы HSIL в зависимости от ВПЧ-инфекции, ранее полученных гистологических заключений. 66
4.3.3. Цитологическое и повторное гистологическое исследование при рецидивных формах HSIL.....68
4.4. Вакцинация против вируса папилломы человека в ретроспективной группе. 70
4.5. Предикторы развития рецидивов. 70
ГЛАВА 5. 74
РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ, ЛЕЧЕНИЯ И НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК ПРОСПЕКТИВНОЙ ГРУППЫ 74
5.1. Результаты предоперационного обследования. 75
5.1.1. Носительство и персистенция ВПЧ – инфекции.....75
5.1.2. Цитологическое исследование 76
5.1.3. Расширенная кольпоскопия.....77
5.2. Виды оперативного лечения и результаты послеоперационного патоморфологического исследования. 78
5.3. Результаты послеоперационного наблюдения. 84
ГЛАВА 6. 90
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ. 91
ЗАКЛЮЧЕНИЕ. 109
ВЫВОДЫ. 111
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. 112
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ. 116
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ……..117

ВВЕДЕНИЕ

По актуальным статистическим данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2022 год, рак шейки матки (РШМ) занимает четвёртое место по частоте среди всех онкологических патологий у женщин. в мире в 2022 году рак шейки матки (РШМ) выявлен у 662 301 женщины, 348 874 из них погибли. Распространенность РШМ в Российской Федерации в 2022 году составила 127,6 случаев на 100 тыс. женского населения. В мире (по последним данным ВОЗ) за год цервикальные интраэпителиальные неоплазии высокой степени (HSIL/CIN II-III) выявлены более чем у 8,5 миллионов женщин. В России ежегодно выявляется 127 394 новых случаев HSIL. (Лопухов П.Д., 2018; Каприн А.Д., 2022).

Для терапии HSIL/CIN II-III используются различные эксцизионные методы. Однако, несмотря на стабильный успех лечения, сохраняется высокая частота рецидивов HSIL. Различные исследователи сообщают, что эффективность хирургических методов лечения CIN II-III варьируется от 45 до 97 %, при этом частота неудач может достигать 30–50 % (Hoffman et al., 2017, Минкина Г.Н. и соавт., 2024г.).

Основными причинами возникновения цервикальных интраэпителиальных неоплазий после эксцизионных методов лечения являются (Garland SM et al., 2016г.):

- положительный край резекции после хирургического вмешательства,
- персистенция вируса папилломы человека (ВПЧ) в окружающих тканях после эксцизии,
- реактивация вируса или повторное заражение после лечения.

Примечательно, что до 30 % женщин имеют положительный анализ на ВПЧ после эксцизионных методов лечения. Такой результат может объясняться тем, что хирургическое воздействие происходит исключительно на видимых участках поражения, не затрагивая множества невидимых очагов с латентной или

субклинической формой инфекции. Также на результаты лечения имеет влияние недостаточная глубина деструкции, что коррелирует с персистенцией вируса (Luria L., 2021).

Согласно Клиническим рекомендациям Минздрава РФ «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки» от 2024 года, пациентки, прошедшие лечение по поводу HSIL, должны находиться под регулярным врачебным наблюдением. Программа контроля включает цитологическое исследование шейки матки и молекулярно-биологический анализ отделяемого из цервикального канала на наличие ВПЧ. График котестирования строго регламентирован: скрининг проводится через 3 месяца после эксцизионного вмешательства, затем каждые полгода в течение первых двух лет, и ежегодно в течение последующих 20 лет.

При рецидивах HSIL, по возможности, повторно применяются электрохирургические методы лечения или выполняется хирургическое вмешательство в объеме ампутации шейки матки. В некоторых случаях рецидивы истинного предрака шейки матки могут требовать проведения органоуносящих операций.

Повторное эксцизионное лечение у женщин репродуктивного возраста с рецидивами HSIL не является предпочтительным. Это связано с тем, что повторные манипуляции на шейке матки могут значительно увеличить риск развития истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) до 5,9 % и риск преждевременных родов до 13,2 % (Maria Kyrgiou et al., 2016, 2017) [150–151]. В связи с этим современная медицина постоянно ищет новые методы хирургического вмешательства при лечении HSIL шейки матки.

Начиная с 2005 года, в России постепенно накапливался значительный опыт использования фотодинамической терапии (ФДТ) для лечения рака шейки матки in situ (Соколов В. В., Филоненко Е. В., Новикова Е. Г., Трушина О. И., патент RU2237500C1, 2004). Механизм действия ФДТ основан на способности фотосенсибилизаторов накапливаться в предраковых тканях и при взаимодействии с источником света определенной длины волны образовывать

синглетный кислород. Этот процесс приводит к деструкции жизненно важных структур патологических клеток и их последующей гибели (Якубовская и соавт., 2014) [152]. ФДТ является перспективным методом лечения по следующим причинам: минимальная инвазивность, избирательность деструкции (ФДТ позволяет прицельно разрушать патологические зоны), минимальная травматичность, возможность многократного применения — учитывая отсутствие привыкания к повторным циклам терапии, отсутствие токсических и иммунодепрессивных реакций. Также метод обладает противовирусным эффектом, что позволяет предотвращать возникновение повторных цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN) [119].

С учетом вышеизложенного, проведение исследований, направленных на совершенствование профилактики рецидивов CIN после эксцизионных методов лечения, является актуальной задачей современной медицины.

Цель исследования

Улучшить результаты эксцизионного лечения пациенток с HSIL.

Задачи исследования

1. Изучить причины рецидивов HSIL у женщин после применения эксцизионных методов лечения.
2. Изучить инфицированность вирусом папилломы человека (ВПЧ) с определением типа и вирусной нагрузки у женщин после применения эксцизионных методов лечения через 1, 3, 6, 12 и 24 месяца.
3. Оптимизировать тактику ведения ВПЧ-положительных пациенток с HSIL после эксцизионных методов лечения с применением флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии.

4. Определить оптимальные сроки применения фотодинамической терапии у ВПЧ-положительных пациенток с HSIL после хирургического лечения с целью снижения риска развития рецидивов.
5. Оценить эффективность разработанной тактики.

Научная новизна исследования

1. Впервые проведено комплексное одномоментное применение эксцизионных методов лечения HSIL и флуоресцентной диагностики с фотодинамической терапией во время операции (Патент на изобретение № 2819504 от 21.05.2024 г.).
2. Впервые проведена оценка ВПЧ-статуса женщин после эксцизионного лечения HSIL через 1 месяц, в качестве раннего маркер риска развития рецидива.
3. Оптимизирована тактика ведения ВПЧ-положительных пациенток после эксцизионных методов лечения путём применения флуоресцентной диагностики (ФД) с последующей фотодинамической терапией.
4. Разработаны новые научно-обоснованные подходы к снижению частоты рецидивов у пациенток с HSIL, прошедших лечение посредством эксцизионных методов.

Практическая значимость

Разработан метод комбинированного лечения пациенток с HSIL (интраоперационное применение ФДТ сразу после эксцизионного лечения).

Предложена тактика ведения ВПЧ-положительных пациенток после проведенного хирургического лечения HSIL с отсроченным применением ФД и ФДТ.

Результаты исследования могут быть внедрены на всех уровнях оказания медицинской помощи женщинам с HSIL с целью снижения количество рецидивов цервикальных интраэпителиальных неоплазий.

Методология и методы исследования

Настоящее исследование проведено на базе государственного бюджетного учреждения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. академика В.И. Краснопольского». Исследование включало ретро- и проспективный анализ результатов оперативного лечения 235 пациенток с HSIL/CIN II+ с помощью эксцизионных методов, с последующей оценкой роли фотодинамической терапии в профилактике рецидивов HSIL:

I группа – ретроспективный анализ 105 пациенток с HSIL после применения эксцизионных методов лечения (наличие или отсутствие рецидива, оценка ВПЧ-статуса женщины после эксцизионного метода лечения).

II группа – проспективный анализ 60 пациенток с HSIL, которым эксцизионное лечение было дополнено применением ФДТ:

IIA подгруппа – проспективный анализ 33 пациенток, которым одномоментно интраоперационно сразу после эксцизионного лечения проводилась ФД и ФДТ.

IIB подгруппа – проспективный анализ 97 пациенток после эксцизионного лечения HSIL, из них 27 (27,8 %) ВПЧ-позитивных, которым проводилась ФД и ФДТ в качестве второго этапа лечения.

Женщины первой и второй группы наблюдались специалистами в послеоперационный период. Срок наблюдения за состоянием здоровья пациенток проспективной группы составлял от 6 до 24 месяцев, ретроспективной группы – от 6 до 180 месяцев. Всем пациенткам проведено полное клинико-диагностическое обследование для морфологической верификации CIN и выявления сопутствующих патологий, выполнено оперативное лечение с

использованием одной из эксцизионных методик (петлевой эксцизии или конизации шейки матки) и за всеми осуществлялось послеоперационное наблюдение с регулярным проведением контрольного обследования. Разработана карта наблюдения пациенток для внесения всех сведений об анамнезе, результатах объективного обследования и специальных методов исследования в начале и в конце оперативного лечения. Перед началом исследования все пациентки подписывали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования и текст информированного согласия соответствуют основам законодательства Российской Федерации и одобрены этическим комитетом Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии им. академика В. И. Краснопольского.

Положения, выносимые на защиту

1. После эксцизионного лечения HSIL персистенция ВПЧ-инфекции наблюдается в 41,9% случаев. Вовлеченность эндоцервикса в патологический процесс встречается в 26,7%, края резекции – в 20%, поражение крипт в - 25,7%.
2. Применение флуоресцентной диагностики интраоперационно позволяет выявить наличие патологических участков, что может свидетельствовать об остаточной ВПЧ-инфекции, возможном положительном крае резекции, вовлеченности эндоцервикальных крипт, еще до получения результатами гистологического исследования.
3. Инфицированность ВПЧ через 1 месяц после лечения HSIL составляет 28%. Применение флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии отсроченно у ВПЧ-положительных женщин после эксцизионного лечения позволяет воздействовать на ВПЧ-инфекцию, снижая персистенцию вируса на 13,5% (с 32% до 18,5%) (p=0,02), частоту остаточных поражений на 7% (с 18,1% до 11,1%) (p=0,16), а также частоту развития рецидивов на 8,4% (с 12,4% до 4%) (p=0,04).

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 выборки пациентов в каждой из выделенных групп, длительные сроки послеоперационного наблюдения для оценки результатов исследования служат аргументами в пользу того, что представленные результаты настоящей работы имеют основательную доказательную базу и высокую степень достоверности.

Все ключевые положения данной работы были представлены на следующих научных конференциях: 24-й Всероссийский научный форум «Мать и дитя» (27-29.09.2023г.), VII Национальный научно-образовательный конгресс «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы» (17.02.2023г.), Международная конференция по репродуктивной медицине (28.10.2023г. ОАЭ, г. Дубай), VIII Национальный научно-образовательный конгресс «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы» (7-9.02.2024г.), научно-практическая конференция «Здоровье женщины. Онкопрофилактика гинекологических заболеваний» (21-22.03.2024г.). XXX Юбилейный Конгресс с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» (27-29.03.2024г.).

Апробация диссертации проведена на заседании Ученого Совета Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. академика В.И. Краснопольского» 26.03.2024г.

Личный вклад автора в проведённое исследование

Автором лично проведено клиническое и инструментальное обследование пациенток, выполнение оперативных вмешательств, осуществлён послеоперационный мониторинг пациенток, выполнено копирование и хранение данных из первичной документации, систематизация, статистическая обработка и анализ полученных данных. Участие автора в сборе первичного материала и его обработке – 95 %, обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы – 100 %. Все научные положения и выводы, представленные в диссертации, автором получены лично.

Публикации

В результате исследований, проведенных в рамках предоставленной научной работы, опубликовано 12 научных работ, в том числе 8 работ – в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Получен 1 патент на изобретение.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты работы внедрены в практику работу амбулаторных и стационарных подразделений государственного бюджетного учреждения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. академика В.И. Краснопольского», родильного дома г. Подольска и в Перинатального центра г. Видное.

Объем и структура работы

Материалы диссертации изложены на 136 страницах формата А4 текста компьютерного набора, включают 32 рисунка и 36 таблиц. Диссертация включает следующие структурные элементы: титульный лист, оглавление, введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты предоперационного обследования и послеоперационного мониторинга сравниваемых групп, обсуждение результатов исследования, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы. Список литературы включает 176 источников.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Определение, классификация, эпидемиология, патогенез и факторы риска развития цервикальных интраэпителиальных неоплазий высокой степени

Нарушение послойного строения эпителия, покрывающего шейку матки, приводит к дисфункции нормального его образования. Данное нарушение характерно для патологий из группы цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN) или, как их сейчас называют в современных источниках, плоскоклеточных интраэпителиальных поражений (SIL). Плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени (HSIL/CIN II+) представляет собой серьезное предраковое состояние, характеризующееся нарушением дифференцировки клеток более чем в двух третях нижней части эпителиального пласта шейки матки. Данное состояние может предшествовать развитию рака шейки матки (РШМ) и прогрессировать несколько лет, являясь тем самым истинным предраковым состоянием [1], [2], [3].

В последнем пересмотре Международной классификации болезней (МКБ) 11-го издания произошли значительные изменения касательно CIN. Термин «CIN» был заменен на «SILs» (плоскоклеточное интраэпителиальное поражение). Также в МКБ-11 категории CIN II и CIN III объединены в нозологическую единицу 2E66.2, которая представляет собой плоскоклеточное интраэпителиальное поражение шейки матки высокой степени злокачественности и включена в класс 2E66 (карцинома in situ шейки матки) [125].

Тем не менее, в последнем издании гистологической классификации ВОЗ опухолей женских гениталий (Female Genital Tumours WHO Classification of Tumours, 5th Edition 2020) продолжается использование обоих терминов (SILs и CIN), что подчеркивает их эквивалентность. В данной классификации также сохраняется основной морфологический синоним CIN – дисплазия.

В разделе «соответствующая терминология» (раздел SILs) указаны следующие соответствия:

- LSIL (condyloma/CIN I): возможные термины – легкая плоскоклеточная дисплазия, койлоцитотическая атипия, койлоцитоз.
- HSIL (CIN II): допустимый термин – умеренная плоскоклеточная дисплазия.
- HSIL (CIN III): допустимые термины – тяжелая плоскоклеточная дисплазия и плоскоклеточная карцинома in situ [125].

Согласно морфологической классификации опухолей женских гениталий (Female Genital Tumours WHO), термины «SILs», «CIN» и «дисплазия» обозначают нарушение процессов созревания и дифференцировки клеток многослойного плоского эпителия шейки матки, что приводит к изменению нормальной стратификации эпителия. При дисплазии наблюдается гиперплазия базальных и парабазальных клеток, нарушение их дифференцировки, изменение соотношения ядра и цитоплазмы в пользу ядра, ядерный полиморфизм, а также наличие множества делящихся клеток, что указывает на присутствие малодифференцированных клеток с признаками атипии. При умеренной дисплазии в патологический процесс вовлекаются клетки нижней половины эпителиального пласта. При тяжелой степени дисплазии дифференцировка клеток сохраняется только в поверхностном слое эпителия. Происходит выраженная атипия нижележащих клеток, для которой типично увеличение ядер и их гиперхромия.

По данным ВОЗ, заболеваемость HSIL/CINII+ за последний год составляет 10 млн случаев [4]. В течение последних лет наблюдается увеличение распространённости HSIL среди женщин молодого и репродуктивного возраста [5, 6, 7].

Возникновение и прогрессирование CIN является сложным и многофакторным процессом, который начинается с персистирующей инфекции ВПЧ. Эта инфекция затрагивает около 80 % людей, живущих половой жизнью. Во всем мире этим вирусом уже заражено более 660 миллионов человек, и ежегодно от онкологических процессов, вызванных ВПЧ, страдают более 300 тысяч человек.

Согласно данным HPV Centre на июль 2022 года, почти у 30 % девушек моложе 25 лет, у которых наблюдается нормальная цитология, обнаруживается ВПЧ. В мире проживает около 2,869 миллиарда ВПЧ-позитивных женщин старше 15 лет. У них риск развития CIN и РШМ наиболее высокий. По мировой статистике, ВПЧ типа 16 составляет 45,3 % всех случаев HSIL, типа 31 – 8,6 %, типа 33 – 7,3 %, типа 58 – 7,0 %, типа 18 – 6,9 %, типа 52 – 5,1 %, а на остальные типы приходится 23,9 %. ВПЧ типа 16 является наиболее распространённым типом вируса на всех континентах.

С возрастом у женщин риск персистирующей ВПЧ-инфекции увеличивается, и именно такая онкогенная инфекция является основным патогенным фактором развития CIN и РШМ. Обнаружение ПВИ является необходимым фактором для определения возникновения, прогрессирования и рецидивирования CIN, хотя это не единственная причина. Процесс активации вируса, приводящий к злокачественной трансформации клеток, до сих пор изучается. Существует множество дополнительных факторов, влияющих на развитие предраковых состояний и прогрессирование до инвазивного РШМ. Эпидемиологические исследования отмечают, что раннее коитархе и большое количество половых партнеров являются значимыми факторами риска заражения ВПЧ-инфекцией и развитием РШМ [20].

Немаловажным фактором риска заражения и персистенции ВПЧ является возраст инфицирования [21, 22]. Наибольший риск встречи с ВПЧ совпадает с периодом наибольшей метапластической активности в зоне трансформации (ЗТ). Это происходит в период полового созревания и первой беременности, а далее медленно снижается до наступления менопаузы. В постменопаузе риск последующего развития цервикальных плоскоклеточных неоплазий вновь становится высоким [24].

При гормональном дисбалансе женщина входит в категорию риска развития HSIL. Повышение уровня эстрогенов в крови приводит к видоизменению всех слоев в эпителии шейки матки, усиленному ороговению, а также активизирует вирулентные свойства условно патогенных микроорганизмов, запуская

воспалительный процесс. На процесс дифференцировки клеток эпителия также влияют повышения уровня андрогенов и прогестерона [87, 88].

Мнения исследователей касательно такого фактора риска, как гормональная контрацепция, расходятся. По данным некоторых работ, риск прогрессирования HSIL/CINII+ до инвазивного рака возрастает при достаточно долгом применении гормональных контрацептивов [25–27]. Другие авторы отмечают, что длительное применение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) не связано с инфицированием ВПЧ, но может влиять на переход от латентной инфекции к неопластическим поражениям шейки матки [28].

В нескольких исследованиях сообщалось о связи возникновения, а также рецидивирования HSIL/CINII+ с высоким паритетом чаще у молодых женщин. Это объясняется повышением уровня эстрогенов и прогестерона во время беременности, которые, в свою очередь, отвечают за изменения в зоне трансформации, вызывая снижение иммунного ответа и тем самым повышая риск персистенции и прогрессирования ВПЧ-инфекции [29–30].

Значимыми кофакторами в активации ВПЧ и ускорении развития HSIL являются инфекции, передаваемые половых путем (ИППП), вирус простого герпеса 2-го типа, дисбиоз влагалища, которые приводят к изменениям в физиологии клеток. Как следствие, развиваются морфологические и функциональные нарушения, ассоциированные с воспалением, что в свою очередь стимулирует картину клеточной атипии и способствует возникновению клеток злокачественного характера взамен нормальных [86, 89]. Все большее число исследований показывает, что хроническое воспаление и нарушенная микрофлора влагалища вкупе с венерическими заболеваниями играют важную роль в возникновении истинных предраковых заболеваний шейки матки [31].

По мнению De Castro-Sobrinho J. M. et al., HSIL/CIN II+ напрямую связаны с хроническим цервицитом. Длительное воспаление приводит к нарушению клеточной трансформации, апоптоза, пролиферации с дальнейшим неоангиогенезом, инвазией и метастазированием. Авторы также показали, что HSIL/CIN II+ чаще выявляется у женщин с бактериальным вагинозом [32].

Аналогичные данные получены в метаанализе, проведенном Liang Y., где бактериальный вагиноз ассоциировался с более высоким риском развития CIN [33].

Шейка матки, которая подверглась травматическому воздействию вследствие диагностических или лечебных манипуляций, также склонна к нарушению межклеточных взаимодействий, метаболических процессов, нарушению трофики тканей. Такие повреждения создают благоприятные условия для активации условно патогенных и патогенных микроорганизмов [87–89].

Существуют ограниченные данные, свидетельствующие о том, что повышенное потребление таких витаминов, как рибофлавин, тиамин, витамин B12 и фолиевая кислота, может снизить риск развития CIN. Это связано с тем, что дефицит фолатов в организме способствует ускоренному интегрированию генома ВПЧ 16 типа в клетки плоского эпителия, что приводит к индукции туморогенеза [34].

1.2. Диагностика и методы лечения плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки высокой степени

В настоящее время отмечается глобальное увеличение количества случаев рака шейки матки (РШМ), что подчеркивает важность ранней диагностики плоскоклеточных интраэпителиальных поражений и необходимость проведения соответствующих исследований в этой области [43–48].

Диагностика заболеваний шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ), основывается на использовании различных методик. Эти методики включают тесты для выявления ДНК ВПЧ, цитологические исследования (как традиционный тест Папаниколау, так и жидкостный метод), определение онкопротеинов E6 и E7, оценку экспрессии маркеров p16ink4α и Ki67 с применением иммуноцитохимических (ИЦХ) и иммуногистохимических (ИГХ) методов, расширенную кольпоскопию, а также гистологическое исследование биоптатов шейки матки при необходимости. Эффективность этих методов

варьируется в зависимости от их диагностической чувствительности и специфичности [44, 47, 51, 90, 94, 95].

В отношении лечения пациенток с HSIL/CINII+ существует устоявшаяся концепция. Европейские стандарты рекомендуют применять эксцизионные методы при выявлении предраковых поражений шейки матки [128]. Эти методы обладают рядом преимуществ: они позволяют получить качественный образец для гистопатологического исследования, минимально травмируют шейку матки, занимают небольшое количество времени, имеют низкую стоимость и выполняются с использованием простой техники [36, 92–95, 97, 98, 100].

Для лечения заболеваний шейки матки, ассоциированных с ВПЧ, применяются такие эксцизионные методы, как конизация, эксцизия методом LEEP (Loop Electrosurgical Excision Procedure), эксцизия методом LLETZ (Large Loop Excision of Transformation Zone) и иссечение зоны трансформации иглой NETZ (Needle Excision of the Transformation Zone). Выбор конкретного метода лечения CIN зависит от типа зоны трансформации, размера и локализации поражения, возраста пациентки, её репродуктивных планов, анамнеза, доступности оборудования и опыта врача. Максимальное внимание уделяется полному удалению зоны трансформации шейки матки с акцентом на внутреннюю границу ЗТ и глубину удаления, особенно при лечении шейки матки с зоной трансформации третьего типа [36, 99, 101–104, 128, 129, 130].

В 2019 году Американское общество кольпоскопии и патологии шейки матки (ASCCP) опубликовало результаты исследований новых методов наблюдения и лечения пациенток с гистологически подтвержденным HSIL (CIN II или CIN III). Согласно этим исследованиям, всем пациенткам с CIN III необходимо проводить эксцизионное лечение, наблюдение за ними недопустимо. При диагностировании CIN II также рекомендуется хирургическое вмешательство, однако наблюдение допустимо у пациенток моложе 25 лет и у женщин старше 25 лет, планирующих беременность, у которых риски акушерских осложнений после хирургического лечения выше, чем риски развития рака шейки матки.

Для женщин с HSIL/CIN II моложе 25 лет наблюдение предполагает проведение цитологического исследования шейки матки и расширенной кольпоскопии каждые 6-12 месяцев. В группе пациенток старше 25 лет наблюдение включает проведение ПЦР на ВПЧ высокого онкогенного риска и расширенную кольпоскопию каждые 6-12 месяцев. В случае, если кольпоскопическая картина подозрительна в отношении CIN II или цитологическое заключение указывает на HSIL, ASC-H или AGC в течение двух лет наблюдения, а также при подозрении на CIN III, показано эксцизионное лечение с выскабливанием цервикального канала.

Согласно рекомендациям ASCCP (2023) по эндоцервикальному выскабливанию (ЭЦВ), ЭЦВ рекомендуется всем женщинам при цитологическом диагнозе HSIL, наличии ВПЧ 16-го и 18-го типов, а также положительных p16+ и Ki67+ при иммуноцитохимии. Тактика ведения пациенток с HSIL, согласно рекомендациям ASCCP, представлена на рисунке 1.

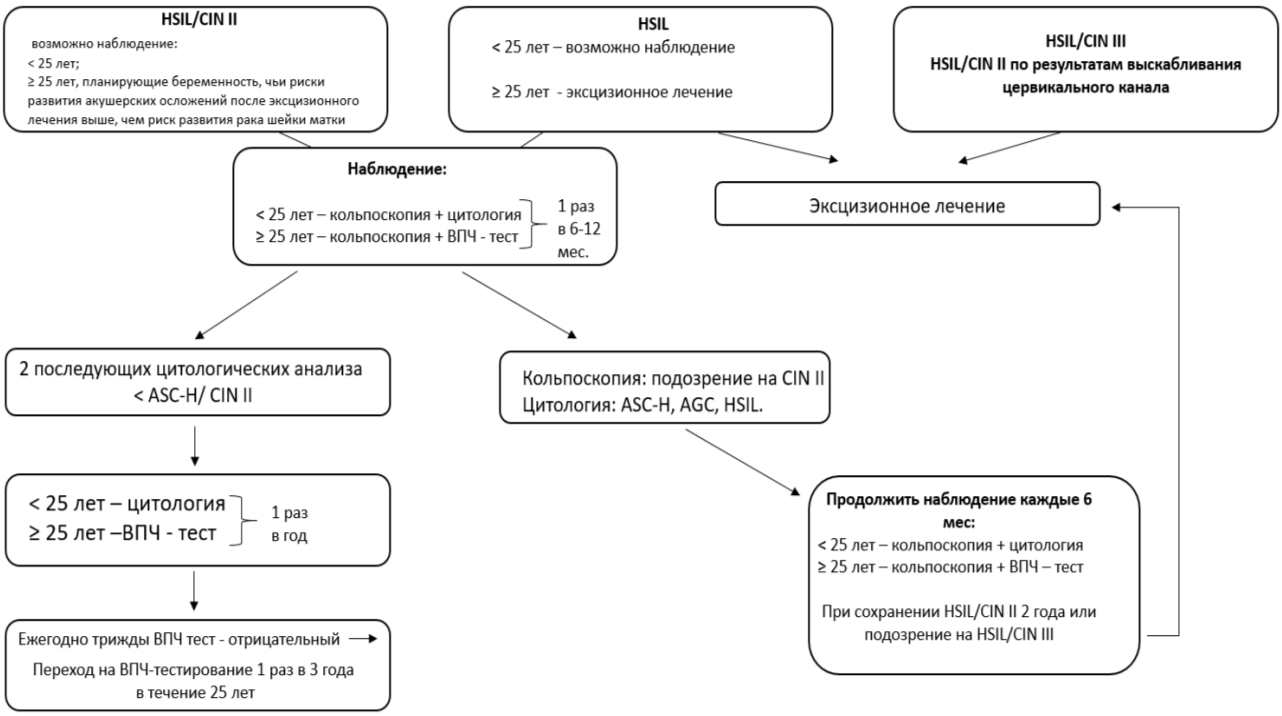


Рисунок 1 — Тактика ведения пациенток с гистологически подтверждённым HSIL (ASCCP 2019)

После хирургического вмешательства строгое соблюдение рекомендаций врача и регулярное наблюдение являются критически важными. Для мониторинга пациентов после лечения CIN с целью выявления резидуальных или рецидивных форм заболевания существуют различные стратегии. Через 6 месяцев после лечения для женщин старше 25 лет рекомендуется проводить ВПЧ-контроль или ко-тестирование (цитологическое исследование + ВПЧ-тестирование) ежегодно. Если ВПЧ-тестирование недоступно, следует проводить цитологический контроль каждые 6 месяцев. Для женщин моложе 25 лет после эксцизионного лечения предпочтительнее проводить цитологическое исследование шейки матки и цервикального канала каждые 6 месяцев с последующим переходом на ко-тестирование [107].

Если при динамическом наблюдении через 6 месяцев после операции ДНК ВПЧ не выявляется, относительный 5-летний риск развития CIN III составляет 0,51 %, что позволяет проводить ко-тестирование через год. При трехкратном ежегодном отрицательном результате ко-тестирования, контроль мазков может осуществляться раз в три года. В случае, если через 6 месяцев после хирургического лечения цитологическое исследование показывает NILM (отсутствие интраэпителиального поражения), относительный 5-летний риск развития CIN III составляет 1,5 %, поэтому контроль цитологии следует повторить через 6 месяцев, а затем ежегодно [107].

После эксцизионного лечения HSIL риск развития РШМ удваивается и сохраняется минимум 25 лет. Поэтому рекомендуется непрерывное наблюдение каждые три года в течение всей жизни – так как риск рака шейки матки у этих женщин остается значительно более высоким, чем в популяции, скрининг должен проводиться пожизненно [51].

Согласно Клиническим Рекомендациям Минздрава Российской Федерации (РФ) «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки» (2024г.) при выявлении HSIL/CINII+ рекомендовано проведение эксцизионного лечения с выскабливанием цервикального канала для предотвращения злокачественных процессов в будущем. При проведении

эксцизии необходимо удалять всю зону трансформации вместе с переходной зоной и частью вышележащих эндоцервикальных крипт. Для ЗТ 1 типа, полностью расположенной на экзоцервиксе, глубина иссечения должна составлять не менее 7 мм, независимо от размеров поражения. Для ЗТ 2 типа глубина иссечения увеличивается до 10 мм. В случаях, когда визуализация стыка многослойного плоского и цилиндрического эпителия затруднена и присутствует эндоцервикальный компонент, глубина иссечения должна составлять не менее 15 мм, что требует проведения конизации шейки матки [51].

При диагнозе CIN II у женщин младше 25 лет с отрицательным результатом иммуногистохимического исследования (ИГХ) на p16 рекомендуется динамическое наблюдение с проведением цитологического контроля, ВПЧ-тестирования и кольпоскопии каждые 6 месяцев в течение 2 лет [134]. При ухудшении состояния необходимо провести эксцизионное лечение шейки матки. Если результат ИГХ на p16 положительный, срочная и обязательная эксцизия необходима [135].

После эксцизионного лечения предраковых состояний шейки матки обязательно проводится цитологический контроль и ВПЧ-тестирование [51]. Первое ко-тестирование (цитологическое исследование и ВПЧ-тестирование) рекомендуется проводить через 3 месяца после вмешательства, затем каждые полгода в течение 2 лет, а затем ежегодно на протяжении 20 лет [137].

1.3. Рецидивы цервикальных интраэпителиальных поражений шейки матки тяжелой степени

В последние годы вопросы рецидивов CIN стали центральной темой исследований по всему миру. Рецидивы имеют тенденцию трансформироваться в более тяжелые степени заболевания, такие как HSIL/CIN III или карцинома in situ.

Терминология рецидивов CIN включает два аспекта: рецидивы и остаточные поражения. Рецидивом считается повторное выявление CIN после полной ремиссии, подтвержденной отсутствием патологических изменений в

краях резецированной ткани по результатам послеоперационного гистологического исследования. Остаточные поражения возникают вследствие неполного удаления пораженного очага, что может быть определено при микроскопическом изучении микропрепаратов.

Стоит отметить, что частота повторных случаев HSIL/CINII+ остается высокой, несмотря на существующие хирургические методы лечения. Эффективность эксцизионных методов лечения HSIL варьируется от 45 до 97 %, а частота повторного возникновения составляет от 30 до 50 %. Примерно 80–90 % остаточных поражений обнаруживаются в первые два года после эксцизионного лечения. Пациентки, прошедшие лечение CIN II-III, остаются в подгруппе более высокого риска еще 8 лет по сравнению с общей популяцией.

Причины рецидива CIN после эксцизионных методов включают неполное удаление патологического очага, присутствие ВПЧ в окружающих тканях через 6-12 месяцев после операции, реактивацию латентной вирусной инфекции или повторное заражение [35]. Положительный край резекции является важным предиктором рецидива, и его наличие или отсутствие определяет необходимость повторного хирургического вмешательства [144–145].

Сравнение эффективности методов LEEP и холодной ножевой конизации показало значительные различия в частоте положительного края резекции: от 12,09 до 51,0 % для LEEP и от 5,8 до 30,0 % для холодной ножевой конизации [142, 146, 147]. В исследовании, проведенном J.-У. Chen и соавторами, было установлено, что рецидив в группе LEEP с положительным краем резекции (12,09 %) составил 15,7 % после биопсии по сравнению с 18,07 % в группе после ножевого иссечения (5,8 %) [144].

Метаанализ Y. Jiang и соавторов (2017 г.), включивший 18 ретроспективных исследований, показал, что после метода LEEP положительный край зоны резекции был диагностирован в 44 % случаев, тогда как после холодной ножевой конизации – в 29 % наблюдений. Исследователи пришли к выводу, что радиоволновая конизация увеличивает риск положительного края зоны резекции в 1,55 раза по сравнению с холодной ножевой конизацией у пациенток с CIS [148].

Среди других значимых факторов, влияющих на рецидив CIN, выделяются поражение эндоцервикальных крипт и сохранение ВПЧ-инфекции после лечения [144].

Положительный край резекции чаще встречается при HSIL, нежели при LSIL [149]. Эндоцервикальные крипты поражаются у 15–58 % женщин, что приводит к более глубокому и мультифокальному поражению, увеличивая риск рецидива [26]. Исследование, проведённое J.-У. Chen и соавторами, выявило, что вовлечение желез в 80,77 % случаев связано с положительным краем резекции, в то время как рецидив без поражения крипт наблюдался лишь у 18,23 % пациенток с положительным краем зоны резекции [26].

Наиболее значимым предиктором рецидива HSIL остается персистенция онкогенных типов ВПЧ в зоне эксцизии шейки матки, сохраняющаяся после лечения. Согласно систематическому обзору литературы, проведенному S. R. Hoffman и соавторами в 2017 году, в котором были рассмотрены данные 6106 женщин из 45 исследований, от 20 до 28 % женщин остаются носителями онкогенного ВПЧ через три месяца после хирургического лечения HSIL. Было установлено, что более длительное сохранение ВПЧ-инфекции после лечения коррелирует с возрастом пациентки [36].

Частота персистенции ВПЧ после терапии CIN колеблется от 0 до 47 % [40]. Согласно динамическим оценкам, через 3, 6, 12 и 24 месяца после эксцизионного лечения персистенция ВПЧ наблюдается у 28, 21, 21 и 9 % пациенток соответственно, тогда как после конизации эти показатели составляют 20, 6, 4 и 2 % [26]. У женщин с положительным ВПЧ рецидив CIN регистрируется в 92,31 % случаев при наличии положительного края резекции, по сравнению с 7,69 % у ВПЧ-негативных пациенток с положительным краем резекции [144].

Канцерогенность вируса является важным предиктором в прогнозировании течения ВПЧ-инфекции и дальнейшей трансформации клеток. Исследование W. Kang и соавторов доказало, что риск прогрессирования CIN зависит от типа ВПЧ и длительности его персистенции. Также была отмечена высокая частота сохранения типов ВПЧ 16, 33, 39, 52 и 58 после лечения [37].

Следует учитывать и другие типы ВПЧ. Исследование 2020 года час и соавторов показало, что среди пациенток с рецидивом CIN2+ у 30 % рецидив HSIL в течение 5 лет был вызван другими типами ВПЧ [38].

Полное исключение рецидива при лечении CIN зачастую невозможно из-за отсутствия комплексного подхода для достижения противовирусного эффекта после основного хирургического лечения [41]. Поэтому при развитии рецидива HSIL часто требуется повторное эксцизионное лечение. Однако дополнительные хирургические манипуляции могут негативно повлиять на репродуктивную функцию женщин, увеличивая риск истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН), преждевременных родов, дородового излития околоплодных вод, низкой массы тела при рождении и проведения кесарева сечения [14, 105, 39–40].

Согласно метаанализу, включавшему 24 исследования, проведенному X. X. Liu в 2013 году, было выявлено, что у пациенток, прошедших эксцизионное лечение CIN шейки матки, значительно чаще наблюдаются акушерские осложнения. К таким осложнениям относятся преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек и повышенная вероятность рождения детей с низкой массой тела (менее 2 500 г) [29].

Снижение риска развития рецидивов HSIL способствует использование радиоволнового лечения в сочетании с иммуностимулирующей терапией. Многие авторы соглашаются в том, что сочетание иммунотерапии с радиоволновой хирургией показано пациенткам с HSIL и персистирующей ВПЧ-инфекцией [170–175]. Противовирусные препараты, такие как инозин пранобекс, аллокин-альфа, интерферон-альфа и полисахариды побегов Solanum tuberosum, показывают высокую эффективность в подготовке пациенток с HSIL к хирургическим методам лечения, снижая вирусную нагрузку ВПЧ. Снижение вирусной нагрузки отражает лечебное действие на продуктивную папилломавирусную инфекцию. Поэтому применение противовирусного лечения оправдано и эффективно для снижения риска рецидива.

Таким образом, для предотвращения рецидивов HSIL, особенно у молодых пациенток, необходимо внедрение новых патогенетически обоснованных методов

лечения патологии шейки матки, связанных с ВПЧ. Эти методы должны учитывать не только удаление зоны трансформации, но и полное устранение вирусного генома.

1.4. Фотодинамическая терапия шейки матки как метод лечения и снижения рецидивов HSIL

Одним из многообещающих и малоинвазивных методов лечения является ФДТ. Механизм метода основывается на взаимодействии света определенной длины волны с фотосенсибилизатором (ФС), с последующим образованием синглетного кислорода (активная форма кислорода). Активный кислород повреждает клеточную мембрану внутренних органоидов клеток, запускает перекисное окисление липидов, что приводит к гибели клеток. Предраковые и раковые клетки накапливают ФС более активно, чем здоровые, что объясняет избирательное действие ФДТ с преимущественным сохранением здоровой ткани. Кроме этого, важную роль играет нарушение кровообращения за счет повреждения внутренней оболочки сосудов патологической ткани [61–62] (Рисунок 2).

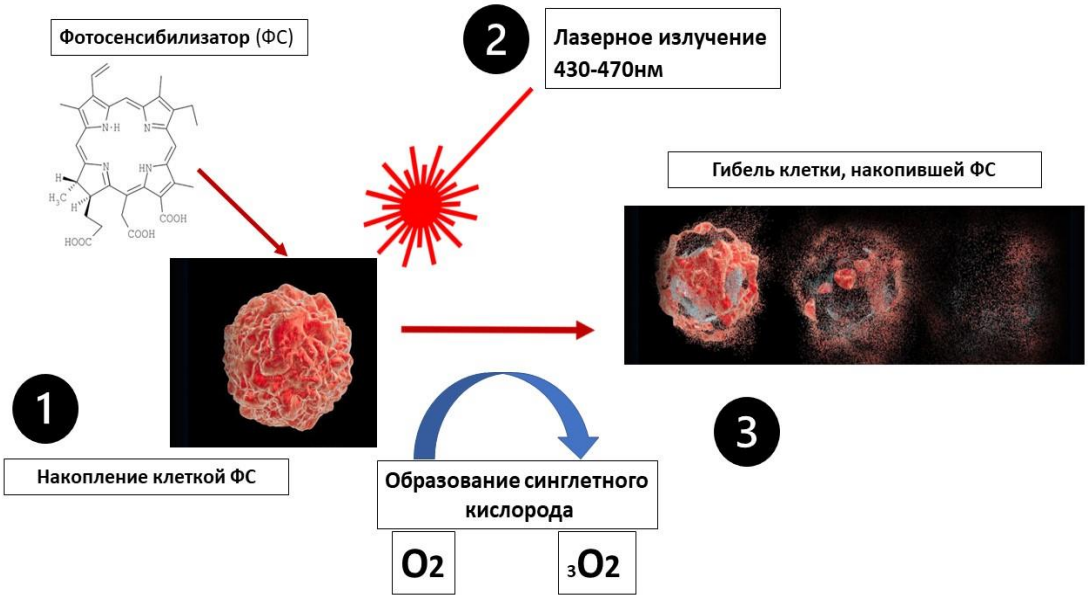


Рисунок 2 — Механизм действия ФДТ

Флуоресцентная диагностика, основанная на использовании фотосенсибилизаторов (ФС), применяется для уточнения границ поражения, выявления злокачественных очагов и определения места и объема хирургического вмешательства с целью более радикального удаления, а также снижения риска рецидива заболевания.

Развитие методики фотодинамической терапии шло по двум основным направлениям. Первое направление фокусировалось на поиске «идеального» фотосенсибилизатора, обладающего высокой тропностью и селективностью накопления в патологической ткани, быстрой фармакокинетикой и низкой фототоксичностью кожи. Второе направление было направлено на создание мощных источников света и совершенствование световолоконной оптики для эффективной доставки получаемого излучения к патологическим тканям [63].

Фотосенсибилизаторы делятся на три поколения, учитывая время их разработки и физико-химические характеристики. Первое поколение включает порфирины (Фотофрин, Фотогем, 5-аминолевулиновая кислота), разработанные еще в девятнадцатом веке. Порфимер натрия был одним из первых лекарств, и для достижения желаемого эффекта требовалась очень большая доза. Позднее был разработан фотофрин, обладающий более чистым составом и улучшенной фармакокинетикой, однако он все равно имел свои недостатки, такие как низкая селективность и недостаточная глубина проникновения света в ткани.

Фотосенсибилизаторы второго поколения – фталоцианины (Фотосенс) – обладали улучшенными характеристиками, включая более высокую тропность к патологическим тканям, что позволило уменьшить дозу препаратов и снизить светочувствительность кожи с нескольких недель до нескольких дней.

Третье поколение — хлорины (Радахлорин, Фотолон) — представляют собой усовершенствованные соединения второго поколения. Они активизируются светом в длинноволновой красной области спектра (650–680 нм), что обеспечивает более глубокое проникновение в ткани и селективное накопление в патологических клетках с быстрым выведением из организма.

Препараты хлоринового ряда, например, такие как Радахлорин (Radachlorin) от «Рада-Фарма», выпускаются в разного рода формах: раствор для внутривенного введения 0,35 % и гель 0,5 % для наружного применения. Это позволяет точнее рассчитывать дозу и повышать эффективность лечения, снижая побочные эффекты. Радахлорин является модифицированной природной смесью хлоринов из микроводорослей рода Spirulina. В его состав входят натриевые соли: хлорин Е6 (80–90 %), пурпурин-5 (5–20 %) и пурпурин-18, превращающийся в щелочной среде в хлорин р6. Высокая водорастворимость хлорина е6 способствует качественному и безопасному хранению препарата.

Применение ФДТ в медицине имеет многолетнюю историю. На первых этапах развития методика использовалась для раннего лечения злокачественных опухолей и в качестве компонента комбинированной терапии онкологических заболеваний различной локализации. Со временем, благодаря разработке новых фотосенсибилизаторов и совершенствованию методики, ФДТ стала признанным методом лечения не только злокачественных опухолей, но и ряда заболеваний неонкологического характера.

В 1990-х годах начались исследования фотодинамической терапии для лечения цервикальных онкологических заболеваний. С 2005 года в России накоплен достаточно большой опыт применения ФДТ при HSIL и C-r in situ шейки матки (Соколова В. В. и Филоненко Е. В., 2005). Клинические исследования показали, что метод ФДТ имеет потенциал для дальнейшего совершенствования благодаря положительным результатам лечения интраэпителиальной неоплазии шейки матки и ранних стадий инвазивного рака шейки матки.

К преимуществам данного метода относят малую инвазивность метода, отсутствие риска кровотечений, минимальный болевой синдром при проведении процедуры, отсутствие повреждения здоровой ткани, возможность повторения курсов терапии без рисков развития осложнений, в также возможность сочетания с другими методами лечения. В наше время применяют несколько типов ФС, но при этом следует отметить, что нет данных о клинических исследованиях, в

которых проводилось бы сравнение эффективности ФС в лечении CIN или цервикальной инфекции и ВПЧ [109].

Даже после хирургического вмешательства около 30 % пациенток остаются ВПЧ-положительными. Персистенция вируса является одним из основным фактором риска рецидива после операции. Хирургическое лечение обычно направлено на удаление клинически измененных тканей, не затрагивая множественные очаги с латентным или субклиническим типом папилломавируса, что часто связано с недостаточной глубиной деструктивных изменений. Современная хирургия стремится к решению проблемы элиминации вируса абсолютно со всех слизистых половых путей, к которым ВПЧ является тропным, а не только к удалению пораженных участков ткани. Преимуществом ФДТ является её способность воздействовать на абсолютно все пораженные области с целью полной элиминации ВПЧ.

В гинекологической практике главными показаниями для применения ФДТ служат:

- цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN),
- карцинома шейки матки in situ,
- фоновые заболевания шейки матки,
- комплексный подход к лечению хронических дистрофических заболеваний вульвы.

В России использование ФДТ рассматривается как высокотехнологичная медицинская помощь (ВМП). В тоже самое время в рамках ВМП по программе обязательного медицинского страхования (ОМС) доступ к этой процедуре имеет только та группа пациентов, у которых имеются злокачественные новообразования шейки матки, внутренней оболочки матки, вульвы и влагалища. Согласно результатам проведенных исследований, основная область применения ФДТ – это терапия женщин с CIN I–II. Применение ФДТ при тяжелой дисплазии шейки матки ограничено из-за риска малигнизации процесса [109–111].

В исследовании А. З. Хашукоева и соавторов (2009) представлены данные о лечении женщин с тяжелой дисплазией шейки матки, которым из-за технических

ограничений не проводили конизацию шейки матки, а применяли ФДТ с системным использованием фотосенсибилизаторов (ФС). Эффективность лечения в итоге составила около 90 % [110].

В 2020 году D. Li и соавторы продемонстрировали высокую эффективность ФДТ как самостоятельного метода, так и в сочетании с ФС на основе хлорина Е6 при лечении пациенток с HSIL (местное и внутривенное применение ФС) [111]. В исследовании M. C. Choi и соавторов (2013) указана эффективность ФДТ при CIN III 98 % [112].

Превосходные результаты применения ФДТ для терапии CIN II+ были достигнуты при локальном использовании гексилового эфира аминолевулиновой кислоты (HAL) с дозой света 100 Дж/см² и длиной волны лазера 633 нм. Исцеление произошло в 50 % случаев при CIN II и в 43 % – при CIN III [113].

В 2020 году Е. В. Филоненко и соавт. представили результаты клинического исследования эффективности ФДТ с местным ФС, производным хлорина Е6, у 30 пациенток с предраковой патологией шейки матки. В группах с клиническим диагнозом «HSIL» полная регрессия отмечена во всех наблюдениях. После первого курса ФДТ в группе пациенток с дисплазией III степени полная регрессия зафиксирована у 77 % женщин [114].

В исследовании с участием 31 пациентки использовался фотосенсибилизатор — производный гематопорфирина. У женщин с морфологически верифицированным CIN (2 пациентки с CIN II и 29 с CIN III) диагностирован полный регресс заболевания по данным морфологического исследования по истечении года наблюдения, и только у 6 пациенток ПЦР на ВПЧ оставалась положительной, несмотря на проведенное лечение [43]. При сравнении эффективности двух фотосенсибилизаторов, метиламинолевулината (MAL) и гексаминолевулината (HAL), среди 67 лиц женского пола с дисплазией шейки матки различной степени тяжести выяснилось, что около 67 % положительного эффекта лечения было получено при использовании фотосенсибилизатора HAL [140].

В исследовании с применением ФДТ с ФС на основе тринатриевой соли хлорина Е6 (АО «Белмедпрепараты», Республика Беларусь) были получены положительные результаты. Наблюдение после терапии проводилось в течение 1 года у 112 пациенток с диагнозом CIN II+: полная опухолевая регрессия, подтвержденная результатами морфологических исследований, была выявлена у 104 (92,8 %) пациенток [141–142].

Согласно литературным данным, больший интерес имеют работы, в которых оценивалось влияние ФДТ на папилломавирусную инфекцию (ПВИ). До 98 % случаев сопровождались полной элиминацией вируса после ФДТ [115–118]. По результатам различных исследований, мощный противовирусный эффект в течение длительного периода наблюдения отмечается до 97,5 %.

Положительный эффект на эрадикацию ВПЧ описан как при ФДТ с системным введением фотосенсибилизаторов, так и при местном его нанесении [115]. Следует отметить, что ФДТ с использованием производного 5-аминолевулиновой кислоты достигает эффекта в 94 % случаев при элиминации папилломавирусной инфекции, тогда как при лечении дисплазии этот показатель не превышает 60 % [119].

Противовирусный эффект ФДТ объясняется деструктивным воздействием на персистирование ПВИ как в видимых зонах поражения, так и в мультифокальных очагах поражения со скрытыми формами ВПЧ. При оценке удаления ДНК вируса после терапии необходимо учитывать, что скорость элиминации зависит как от генотипа вируса, так и от того, моноинфекция это или смешанная [13]. В исследовании, проведенном с использованием фотосенсибилизатора на основе тринатриевой соли хлорина Е6, было подтверждено, что удаление ДНК папилломавируса произошло в 53,4 % случаев, по данным ПЦР [45]. Также была доказана высокая эффективность в лечении ВПЧ-инфекции при применении фотосенсибилизатора HAL, составившая 63 % спустя 6 месяцев после проведения процедуры, а частота встречаемости ремиссий составила 71 % при CIN I, 50 % при CIN II и 71 % при CIN III [142].

Комплексное лечение с применением ФДТ при HSIL было описано в 2013 году группой исследователей под руководством M. C. Choi, которые сопоставляли эффективность ФДТ в комбинации с LEEP/конизацией и без нее у молодых представительниц женского пола с CIN II и III для сохранения фертильности. Полная регрессия спустя год после полученного лечения была выявлена в 98,1 % случаев [42]. До начала процедур папилломавирус определялся у 96,3 % пациенток, а через 3 и 12 месяцев после лечения тест ПЦР показал отрицательный результат у 89,8 и 87,0 % женщин соответственно. Ввиду этого авторы заключили, что ФДТ может стать эффективным консервативным методом лечения CIN у молодых женщин, стремящихся сохранить репродуктивную функцию, а также использоваться в комбинации с эксцизионными методами [112, 142–143].

В работе 2014 года Е. В. Гребенкиной и соавторов представлены данные о лечении HSIL с помощью ФДТ с внутривенным введением ФС хлоринового ряда у 12 пациенток. Через тридцать дней после окончания лечения проводилась конизация шейки матки с выскабливанием цервикального канала. По итогам морфологического анализа полное отсутствие раковых клеток наблюдалось у 4 женщин, у 7 были обнаружены небольшие очаги CIN I, у одной – очаги CIN II. Полная элиминация ВПЧ была достигнута у 8 из 10 ВПЧ-позитивных женщин [120].

В исследовании, проведенном P. Hillemanns и его коллегами в 2014 году, рассматривалось лечение пациенток с HSIL, включавшее применение фотодинамической терапии и местного фотосенсибилизатора HAL в концентрациях различной степени (5, 1 и 0,2 %). Экспозиция длилась 5 часов, а длина светового излучения составляла 629 нм. Эффективность лечения оценивалась с помощью биопсии шейки матки через 3 и 6 месяцев. Наиболее хорошие данные о полнейшей регрессии CIN II были достигнуты при концентрации препарата 5 % (95 %), в то время как в других случаях этот параметр составил 79 % и не имел зависимости от концентрации. Высокие показатели полной элиминации папилломавируса были зафиксированы при использовании пятипроцентной мази (83 %), тогда как при более низких

концентрациях (1 и 0,1 %) полное устранение ВПЧ наблюдалась лишь в 48 и 42 % случаев соответственно. Таким образом, антивирусная эффективность гексиламинолевулината напрямую связана с его концентрацией [117].

Систематический обзор и метаанализ рандомизированных 168 научно-клинических исследований, которые проводились M. C. Choi и соавторами в 2013 году, показал эффективность ФДТ как самостоятельного метода лечения у женщин с CIN. По обобщенным данным, 82 % (804 из 980) лиц женского пола достигли полнейшей ремиссии в конце трехмесячного периода мониторирования, что доказано цитологическими и гистологическими исследованиями. Негативного влияния ФДТ на фертильность выявлено не было. Ни одна из исследуемых женщин пациенток не была беременна на момент начала проведения ФДТ, однако шесть женщин смогли забеременеть в течение 3 месяцев после завершения процедуры лечения и родили здоровых доношенных детей [142]. В другом же проведенном исследовании 15 пациенток с CIN смогли зачать ребенка после получения терапии методом ФДТ [122].

В таблицах 1 и 2 представлены данные различных авторов по эффективности применения ФТД в лечении HSIL — как в качестве самостоятельного метода, так и в комбинации с эксцизионными методиками, а также при использовании ФДТ с противовирусной целью.

Таблица 1 —Эффективность применения ФТД в лечении пациенток с HSIL

Автор	**Патология шейки матки**	**Фотосенсибилизатор**	**Способ применения**	**Эффективность/ регресс, %**
Фотодинамическая терапия как самостоятельный метод				
H. Ichimura et al., 2003	HSIL	Производное гематопорфирина	внутривенно	81
P. Soergel et al., 2012	HSIL	MAL* и HAL**	местно	CIN II - 50 CIN III – 71
Ю.П. Истомин и соавт., 2010	HSIL	Тринатриевая соль хлорина Е6	внутривенно	92,8
А.З. Хашукоева и соавт.	HSIL/CIN III	Хлорин Е6 димеглюмин (Фотодитазин)	внутривенно	90

D. Li et al., 2020	HSIL	5- аминолевулиновая кислота	местно	94,81
B. Wang et al., 2022	HSIL	5- аминолевулиновая кислота	местно	90,2
Е.В. Филоненко и соавт., 2020	HSIL/CIN II	Натриевая соль хлорина Е6 (радохлорин)	внутривенно	77
P. Hillemanns et al., 2014	HSIL/CIN II	HAL	местно	95
A. Wu et al., 2021	HSIL/CIN II	HAL	местно	77,7
C.H. Jeong et al., 2005	HSIL	фотогем	внутривенно	95
Комбинированное лечение (эксцизия/конизация + фотодинамическая терапия)				
M. Choi et al., 2013	HSIL	Хлорин Е6 димеглюмин	внутривенно	98,1%
Е.В. Гребенкина и соавт., 2014	HSIL	Тринатриевая соль хлорина Е6 (фотолон)	внутривенно	91,7%
Н.П. Лапочкина и соавт., 2022	HSIL	Хлорин Е6 димеглюмин (Фотодитазин)	внутривенно	95%
W. Zhang et al., 2018	HSIL	Хлорин Е6	внутривенно	82%

*****Метиламинолевулинат (MAL). ** Гексаминолевулинат (HAL).

Таблица 2 – Влияние ФДТ на эрадикацию ВПЧ у пациенток с HSIL

Автор	**Фотосенсибилизатор**	**Способ применения**	**Эрадикация ВПЧ**
A. Wu et al., 2021	HAL**	местно	62,96%
W. Zhang et al., 2018	Хлорин Е6	внутривенно	77,5%
M. Kim et al., 2022	Хлорин Е6 димеглюмин	внутривенно	96,9%
А.И. Давыдов и соавт., 2020	HAL	местно	94%
Ye-Kyu Park et al., 2016	Тринатриевая соль хлорина Е6	внутривенно	95%
Ю.П. Истомин и соавт., 2010	Тринатриевая соль хлорина Е6	внутривенно	53,4%
P. Soergel et al., 2012	MAL* и HAL	местно	63%
C.H. Jeong et al., 2005	фотогем	внутривенно	84%
Е.Г. Новикова и соавт., 2018	5- аминолевулиновая кислота	местно	94%

*Метиламинолевулинат (MAL). ** Гексаминолевулинат (HAL).

ФДТ большинство исследователей относят к органосохраняющим методам лечения и предлагают его использование у женщин репродуктивного возраста в качестве альтернативы конизации, которая может привести к развитию истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) и невынашиванию беременности [123]. При этом в странах Европы ФДТ оценивается как экономически выгодная альтернатива хирургическому лечению CIN, в первую очередь благодаря снижению расходов на лечение, отсутствию выраженных осложнений после проводимого лечения, короткому периоду восстановления и сокращению рисков осложнений беременности, возникающих после эксцизионного лечения [124].

Международные данные подтверждают большую эффективность ФДТ в лечении CIN при внутривенном и местном введении фотосенсибилизаторов. Противовирусная активность ФДТ также вызывает значительный интерес, так как её использование позволяет уменьшить персистирование папилломавируса в окружающих тканях, снижая риск рецидива заболевания.

Тем не менее, в ведении пациенток с HSIL остаются нерешенные вопросы, такие как тактика ведения ВПЧ-положительных женщин после эксцизионных методов лечения HSIL, оптимизация эксцизионных методов с целью снижения частоты остаточных поражений и рецидивов HSIL. Имеющаяся информация об эффективности и безопасности ФДТ, а также её удобство, возможность применения в качестве одного из этапов комбинированной терапии, поддерживающей терапии, основного радикального метода, особенно при сложных повреждениях плоского эпителия, позволяют рассматривать данную технологию как подающее надежды направление в лечении интраэпителиальных поражений шейки матки различной степени выраженности.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Критерии включения пациенток

В исследование были включены женщины с HSIL/CIN II-III, проходившие лечение на базе государственного бюджетного учреждения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. академика В.И. Краснопольского» (директор д.м.н., профессор РАН Шмаков Р.Г.) в период с 2010 по 2022 годы.

Критерии включения:

1. Пациентки с верифицированным CIN II-III/HSIL, которым показано эксцизионное лечение.
2. Пациентки подписали согласие на оперативное лечение, проведение ФД и ФДТ и участие в научном исследовании.

Критерии исключения:

1. Пациентки с гистологически подтвержденным диагнозом карцинома in situ шейки матки.
2. Отказ пациентки от оперативного лечения и/или ФД и ФДТ, и/или участия в данном научном исследовании.

2.2. Дизайн исследования

Проведено одноцентровое ретро-проспективное нерандомизированное контролируемое исследование на базе вышеуказанного учреждения за период 2010–2022 гг. Проанализированы ретроспективно результаты оперативного лечения 105 пациенток с HSIL/CIN II-III при помощи эксцизионных методов (оценка частоты развития рецидива CIN, факторы риска рецидивирования, персистирование и новое инфицирование ВПЧ), а также проспективно у 60 пациенток оценено влияние применения ФДТ интраоперационно или, при

сохранении ВПЧ-инфекции, после хирургического лечения на послеоперационные результаты.

Вся выборка пациенток в зависимости от выбранной тактики послеоперационного ведения была подразделена на две группы (рисунок 3):

I группа – ретроспективный анализ 105 пациенток с HSIL после применения эксцизионных методов лечения.

II группа – проспективный анализ 60 пациенток с HSIL, у которых эксцизионное лечение было дополнено применением ФДТ:

IIA подгруппа – проспективный анализ 33 пациенток, которым одномоментно интраоперационно сразу после эксцизионного лечения проводилась ФД-диагностика и ФДТ.

IIB подгруппа – проспективный анализ 27 ВПЧ-позитивных пациенток, которым проводилась ФД-диагностика и ФДТ в качестве второго этапа лечения.

Рисунок 3 — Дизайн исследования

Предоперационное обследование пациенток включало в себя разнообразные методы оценки, такие как сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр, общеклинические методы обследования, бактериологический анализ мазков из влагалища и цервикального канала, диагностику инфекций, передающихся половым путем, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), тестирование на ВПЧ методом ПЦР и количественное определение ВПЧ, цитологическое исследование мазков с экзо- и эндоцервикса (Пап-тест), расширенная кольпоскопия, биопсия шейки матки или эндоцервикальное выскабливание с последующим гистологическим исследованием полученного материала (биоптата).

Оперативное лечение выполняли с помощью петлевой эксцизии шейки матки либо конизации шейки матки. Пациенткам II группы проводилась ФДТ: подгруппа IIA (n = 33) – интраоперационно (одномоментно сразу после эксцизионного лечения) и IIB (n = 27) – отсроченно ВПЧ-положительным пациенткам после хирургического лечения HSIL.

Пациентки IIA и IIB подгрупп подвергались послеоперационному обследованию через 3, 6, 12, 18 и 24 месяца после проведенного лечения, а в дальнейшем – ежегодно. При каждом визите всем пациенткам проводили тестирование на ВПЧ, Пап-тест, расширенную кольпоскопию. Эндоцервикальное выскабливание выполняли при положительном тесте на ВПЧ или выявлении ASCUS и выше по данным Пап-теста, биопсию шейки матки производили из всех подозрительных участков по данным кольпоскопии.

К остаточным формам заболевания отнесены все случаи гистологически подтвержденной CIN до получения четырех последовательных нормальных результатов цитологического исследования после лечения ежеквартально, а к рецидивной форме CIN – все случаи гистологически подтвержденной CIN после четырех последовательных нормальных результатов цитологического исследования после лечения, то есть после безрецидивного наблюдения в течение года.

2.3. Специальные методы исследования

2.3.1. ВПЧ – тестирование

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) с помощью системы ПЦР ДНК-Амплификтор в реальном времени DT Prime и QuantStudio (на базе клинической лаборатории ГБУЗ МОНИИАГ, заведующая д.м.н. Будыкина Т. С.). Обнаружение в анализируемом образце биологического материала ДНК, специфичной для ВПЧ изучаемых типов, в концентрации, соответствующей тесту, если обнаружена специфическая концентрация ДНК (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.

2.3.2. Цитологическое исследование

Соскоб для цитологического исследования брали с помощью щетки (Cervixbrush) со съемной конусовидной головкой. После тщательного очищения шейки матки от слизи, искажающей результат цитологического исследования, конусовидную головку вводили в цервикальный канал наиболее выступающей частью, при этом остальная часть головки щетки оказывалась плотно прижатой к экзоцервиксу. Затем совершали вращательные движения (2 против часовой стрелки и 3 – по ходу). Это обеспечило максимально информативное и малотравматичное получение поверхностно расположенных клеток слизистой оболочки шейки матки – экзо- и эндоцервикса. Затем цитощетку помещали в

специальный флакон (виалу) с жидким стабилизатором, обеспечивающим фиксацию, защищающим от контаминации и позволяющим сохранить морфологическую структуру. Весь клеточный материал распределяли в жидкой среде, а в дальнейшем, непосредственно в лаборатории, переносили на предметное стекло в виде монослоя.

Жидкостная онкоцитология проводилась на автоматическом устройстве BD PrepMate и BD PrepStain на базе клинической лаборатории ГБУЗ МО «МОНИИАГ им. акад. В.И. Краснопольского» (заведующая лаборатории д.м.н. Будыкина Т. С.). Все результаты цитологического исследования оценивали согласно классификации Бетесда (The Bethesda System) (Таблица 3).

Таблица 3 — Классификации Бетесда (The Bethesda System)

Основные категории классификации Bethesda	
NILM	Интраэпителиальные поражения и злокачественные процессы отсутствуют
LSIL	Интраэпителиальные поражения плоского эпителия низкой степени. (Нерезко выраженные изменения клеток плоского эпителия, соответствующие низкой степени риска развития рака), группа охватывает изменения, характерные для ВПЧ инфекции и легкую дисплазию CIN – I
HSIL	Интраэпителиальные поражения плоского эпителия высокой степени. (Выраженные изменения клеток плоского эпителия, соответствующие высокой степени риска развития рака), группа охватывает умеренную и тяжелую дисплазию, CINII, CINIII и CIS
В классификации Bethesda отдельно выделены категории	
Атипичные клетки плоского эпителия неопределённого значения – **ASC-US**	Клеточные изменения, которые более значимы, чем реактивные, но количественно или качественно недостаточны для установления диагноза CIN
Не исключающие HSIL **(ASC-H)**	Категория, занимающая среднее положение между ASC-US и HSIL

2.3.3. Микробиологические исследования

Для оценки инфицированности половых путей проводили различные микробиологические исследования. С целью определения влагалищной микрофлоры проводили микроскопию мазков отделяемого влагалища из заднего свода и цервикального канала, окрашенных гематоксилином и эозином.

Наличие ИППП определяли методом ПЦР ДНК соскобов цервикального канала с использованием наборов «Полимик» (фирма «ЛИТЕХ») либо тест-системы «Фемофлор Скрин» (ООО «НПО ДНК-Технология»). Для определения условно патогенной флоры (Gardnerella vaginalis, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum/parvum и Candida spp.) в анализируемом образце биологического материала был идентифицирован фрагмент ДНК, и в случае обнаружения фрагмента ДНК, специфичной для определенного микроорганизма, в концентрации более или равной 10^4 копий в пробе, тест признавался положительным.

2.3.4. Расширенная кольпоскопия

Осмотр состояния эпителия слизистой шейки матки, влагалища и вульвы проводили с помощью кольпоскопа «Leisegang» (Германия) при увеличении × 7,5 × 15, а с помощью видеоприставки документировали полученные кольпоскопические картины. При проведении кольпоскопии слизистую оболочку шейки матки исследовали как без обработки, так и с последующей обработкой 3 % раствором уксусной кислоты, а 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 форма желез, реакция на раствор уксусной кислоты и раствор Люголя, определение границ патологического образования. Кроме того, определяли точки для прицельного взятия соскобов и биоптатов для цитологического и гистологического исследований.

Для описания кольпоскопической картины использовали протокол на основе классификации кольпоскопических терминов, предложенной Номенклатурным комитетом и одобренной на 14-м Всемирном конгрессе Международной Федерации по кольпоскопии и патологии шейки матки (2011, Рио-де-Жанейро, Бразилия).

2.3.5. Биопсия шейки матки и гистологическое исследование

На основании атипичной кольпоскопической картины больным выполнялась биопсия шейки матки и/или эндоцервикальное выскабливание из участков с наиболее выраженными изменениями. Для проведения биопсии шейки матки с помощью радиоволны использовали высокочастотный хирургический аппарат Surgitro Dual EMC 90 Ellman International (США) с исходной частотой 3,8 МГц и радиоволновой хирургический аппарат RFS-4000K Greenland Medical (Китай) с исходной частотой радиоволны 4,0 МГц.

Приборы использовали в различных режимах работы: фильтрованная волна, полностью и частично выпрямленная волна (режимы: разрез, разрез с коагуляцией, коагуляция и гемостаз).

Биоптаты и конусы шейки матки исследовались без архива, с маркировкой эндоцервикального и влагалищного краев эксцизии. Фрагменты шейки матки помещали в 10 % раствор нейтрального формалина для фиксации и после стандартной гистологической проводки заливали в парафиновые блоки. Гистологические срезы толщиной 3–4 мкм изготавливали на ротационном микротоме «Thermo Scientific HM355S» (не менее двух срезов с блока), окрашивали гематоксилином и эозином. Иммуногистохимическое исследование с моноклональными мышиными антителами к человеческому белку p16 и моноклональными кроличьими антителами к Ki-67 проводили с помощью иммуностейнера «Thermo Scientific Lab Vision Autosteiner 480S». Гистологическое исследование срезов шейки матки проводилось бинокулярным микроскопом «Leica DM2000».

2.3.6. Фотодинамическая терапия

Фотодинамическая терапия проводилась с помощью фототерапевтического светодиодного аппарата АФС «Гармония» с длиной волны оптического излучения 660 нм. Для проведения интраоперационной ФДТ после проведения эксцизии / конизации шейки матки и выполненного гемостаза фотосенсибилизатор «РадаГель 0,5 %» с действующим веществом Радахлорин 0,5 % наносился сразу на открытую хирургическую рану значительно шире видимых зон вирусного поражения, а также на стенки влагалища, во влагалище оставался медицинский тампон. Время экспозиции – от 1 до 3 часов. После этого проводилось облучение всей зоны с помощью фототерапевтического светодиодного аппарата АФС «Гармония» с длиной волны оптического излучения 660 нм в непрерывном режиме (Рисунок 3). Плотность подводимой к ране энергии 150–250 Дж/см^2, время воздействия – 10–18 минут. Световую энергию подводят строго перпендикулярно поверхности пораженной ткани.

Длительность облучения зависит от диаметра удаленной поверхности шейки матки и глубины удаления тканей. Для расчета времени экспозиции применяют следующую формулу:

$$\mathbf{T=Ds/Ps}$$

- ✓ T (сек.) – время экспозиции света.
- ✓ Ds (Дж/см^2) – плотность дозы подведенного излучения.
- ✓ Ps (Вт/см^2) – плотность мощности на торце световода.

При отсроченном проведении ФДТ, в случаях сохранения ВПЧ, также наносили ФС «РадаГель» на 60 мин, после чего проводили облучение всей зоны с помощью фототерапевтического светодиодного аппарата АФС «Гармония» с длиной волны оптического излучения 660 нм в непрерывном режиме. Плотность подводимой к шейке матки энергии 150-250 Дж/см^2, время воздействия 10–18 минут.

Рисунок 4 — Фототерапевтический светодиодный аппарат АФС «Гармония» с длиной волны оптического излучения 660 нм

2.4. Метод статистической обработки

Для описания числовых шкал использовались среднее значение и стандартное отклонение в виде «M ± S». На всех графиках для числовых шкал среднее арифметическое представлено точкой, медиана обозначена горизонтальным отрезком, межквартильный размах представлен прямоугольником, минимальные и максимальные значения представлены вертикальными отрезками.

Сопоставления двух групп по числовым показателям проводились на основе непараметрического критерия Манна-Уитни. Сравнения трех по количественным шкалам осуществлялись на основе непараметрического критерия Краскела-Уоллеса. Статистическая значимость различий групп для бинарных и номинальных шкал определялась при помощи метода Хи-квадрат Пирсона в случае независимых выборок и на основе метода МакНемара в случае зависимых групп. Корреляционный анализ проводился на основе непараметрической ранговой корреляции по Спирмену.

Анализ зависимых шкал для сопоставления двух периодов производился на основе непараметрического критерия Уилкоксона, в случае сравнения трех и более периодов – на основе непараметрического критерия Фридмана.

Для изучения влияния сразу нескольких независимых факторов на целевую применялся многофакторный дисперсионный анализ (MANOVA) – метод, который дает оценить не только анализ каждой независимой переменной на зависимую переменную, но и определить статистическую значимость взаимодействия этих независимых переменных. Структура демонстрирует, зависит ли уровень воздействия фактора от уровней других переменных.

Для моделирования дихотомических целевых переменных использовались деревья классификации – инструмент, позволяющий предсказывать риски целевых событий в зависимости от соответствующих значений независимых переменных, а также разделять респондентов на рисковые классы. Этот инструмент полезен, так как позволяет постепенно изучить эффект влияния всех переменных, а также предоставляет возможность выполнять одномерное ветвление для исследования вкладов отдельных факторов и работать с факторами различных типов. Для оценки качества построенных деревьев использовался ROC-анализ. Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне 0,05. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP 11.

ГЛАВА 3. ОПИСАНИЕ АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ ПАЦИЕНТОК РЕТРОСПЕКТИВНОЙ ГРУППЫ (I ГРУППА) И ПРОСПЕКТИВНОЙ ГРУППЫ (II ГРУППА)

3.1. Возраст пациенток, анамнестические данные, менструальная функция, цервикальный анамнез

На базе ГБУЗ МО МОНИИАГ им. академика В.И. Краснопольского ретроспективно обследовано 105 пациенток с диагнозом HSIL (I группа) и проспективно обследовано 60 пациенток с HSIL, которым дополнительно проводилась ФДТ (II группа): 33 женщины интраоперационно (IIA подгруппа) и 27 ВПЧ-положительных женщин после эксцизионного лечения (IIB подгруппа).

В ретроспективной группе средний возраст пациенток составил 35,35 ± 7,64 лет. Во IIA и IIB подгруппах средний возраст определен на уровне 29,00 ± 6,60 лет и 34,48 ± 9,88 лет соответственно. При сравнении данных групп по возрасту статистически значимых различий между ними не выявлено (p = 0,36).

При изучении соматического состояния пациенток I группы у 55 (52,4 %) из них было выявлено наличие какого-либо сопутствующего заболевания негинекологического профиля, во IIA подгруппе – у 23 (69,7 %) и в IIB подгруппе – у 17 (63 %). В основном превалировали заболевания органов зрения, доброкачественные заболевания молочной железы, щитовидной железы, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, мочевыводящих путей, ЛОР-органов, заболевания вен. Все экстрагенитальные заболевания, зафиксированные у пациенток ретроспективной и проспективной групп представлены в таблице 4. Значимых различий по данному критерию не выявлено (p_1, p_2, p_3 >0,05[1]).

---

[1] p_1 - сравнение I группы и IIA подгруппы, p_2- сравнение I группы и IIB подгруппы, p_3 - сравнение IIA подгруппы и IIB подгруппы

Таблица 4 — Сопутствующие экстрагенитальные заболевания пациенток ретроспективной и проспективной групп, n (%)

Заболевания	**Группа I (n = 105)**	**Группа II**	
		IIA (n = 33)	**IIB (n = 27)**
Миопия	17 (27,3 %)	12 (56,5 %)	9 (52,9 %)
Доброкачественная дисплазия молочных желез, мастодиния	21 (37,5 %)	10 (43,5 %)	8 (47,1 %)
Гастрит, гастродуоденит	11 (20 %)	7 (30,4 %)	5 (29,4 %)
Варикозное расширение вен нижних конечностей	12 (21,8 %)	8 (34,8 %)	6 (35,3 %)
Заболевания щитовидной железы: гипотиреоз, хронический аутоиммуный тиреоидит	8 (14,5 %)	3 (13,0 %)	4 (23,5 %)
Ожирение, нарушение жирового обмена	7 (12,7 %)	5 (21,7 %)	4 (23,5 %)
Гипертоническая болезнь	7 (12,7 %)	3 (13,0 %)	2 (11,8 %)
Недержание мочи, гиперреактивный мочевой пузырь	8 (14,5 %)	2 (8,7 %)	1 (5,9 %)
Сочетанная тромбофилия	4 (7,27 %)	-	1 (5,9 %)
Хронический пиелонефрит	3 (5,45 %)	2 (8,7 %)	3 (17,6 %)
Хронический холецистит, ЖКБ	7 (12,7 %)	1 (4,3 %)	1 (5,9 %)
Хронический панкреатит	4 (7,27 %)	7 (30,4 %)	2 (11,8 %)
Хронический тонзиллит	9 (16,4 %)	3 (13,0 %)	2 (11,8 %)
Хронический бронхит	3 (5,45 %)	1 (4,3 %)	1 (5,9 %)
Гепатит неуточненной	1 (1,8 %)	-	-
Микроаденома гипофиза	2 (3,6 %)	1 (4,3 %)	-
Псориаз	2 (3,6 %)	-	-
Сахарный диабет 2 типа	1 (1,8 %)	-	-
Хронический отит	1 (1,8 %)	-	1 (5,9 %)
Эпилепсия	1 (1,8 %)	-	-
ВИЧ-инфекция	1 (1,8 %)	-	-

Кроме этого, у 69 (66 %) пациенток ретроспективной группы было диагностировано наличие сопутствующих заболеваний гинекологического профиля – в основном эндометриоз, миома матки, бесплодие, что сопоставимо в процентном соотношении с сопутствующей гинекологической патологией

проспективных групп – 75,8 и 63,9 % соответственно (таблица 5). По данному признаку группы были сопоставимы (p>0,05).

Заболевания шейки матки встречались у 45 % обследованных пациенток (47 из 105) в ретроспективной группе и у 53,3 % (32 из 60) в проспективной группе (p>0,05). Легкая дисплазия шейки матки (LSIL / CIN I), предшествующая HSIL, в ретроспективной группе, выявлена у 34 % пациенток (16 из 105), причем только две из них (12,5 %) имели в анамнезе эксцизионное лечение, остальным проводилось местное противовирусное лечение, динамическое наблюдение. В проспективной группе доля пациенток с цитологическим LSIL/CIN I составила 31,2 % (10 из 60), эксцизионное лечение по поводу данной патологии не проводилось (p>0,05). Данные цервикального анамнеза представлены в таблице 6. При этом достаточно часто имело место наличие в анамнезе у одной пациентки нескольких различных генитальных заболеваний.

Таблица 5 — Сопутствующие гинекологические заболевания пациенток ретроспективной и проспективной групп, n (%)

Заболевания	**Группа I (n = 105)**	**Группа II**	
		IIA (n = 33)	**IIB (n = 27)**
Эндометриоз любой локализации	24 (34,8 %)	13 (52,0 %)	12 (70,6 %)
Миома матки	21 (30,4 %)	8 (32,0 %)	7 (41,2 %)
Первичное и вторичное бесплодие	7 (10,1 %)	5 (20,0%)	4 (23,5 %)
Патология эндометрия (полипы эндометрия, железистая гиперплазия без атипии)	6 (8,7 %)	1 (4,0 %)	-
Привычное невынашивание	2 (2,9 %)	3 (12,0 %)	1 (5,9 %)
Синдром поликистозных яичников (СПЯ)	4 (5,8 %)	2 (8,0 %)	1 (5,9 %)
Хронический эндометрит	1 (1,4 %)	-	2 (11,8 %)
Хронический сальпингоофорит	3 (4,3 %)	-	-
Параовариальная киста	1 (1,4 %)	-	-

Таблица 6 — Цервикальный анамнез пациенток ретроспективной и проспективной групп, n (%)

Заболевание	**Ретроспективная группа (I группа)**	**Проспективная группа (подгруппы IIA и IIB)**
Цервикальное интраэпителиальное порожение шейки матки легкой степени (LSIL) в анамнезе	16 (34,0 %)	10 (31,2 %)
Эктопия, эктропион шейки матки	14 (29,8 %)	9 (28,1 %)
Хронический цервицит	12 (25,5 %)	11 (34,3 %)
Лейкоплакия шейки матки	5 (10,6 %)	2 (6,25 %)

Различные нарушения микробиоценоза влагалища и ИППП имела в анамнезе 101 пациентка I группы и 55 пациенток IIA и IIB подгрупп. Доля таких женщин составила 96,2% (101/105) и 91,7% (55/60) соответственно. Весь спектр и частота встречаемости различных видов инфекции и нарушений микрофлоры урогенитального тракта у женщин I, II групп указаны в таблице 7.1 и 7.2. При этом достаточно часто имело место наличие в анамнезе у одной пациентки нескольких видов инфекции.

Таблица 7.1 — Результаты исследования микробиоценоза влагалища ретроспективной группы (I группа), n (%)

Показатель	**I группа (n = 105)**	**Доля (%)**
Gardnerella vaginalis	78	74,3
Ureaplasma urealyticum/parvum	54	51,4
Herpes simplex virus I, II	6	5,7
Mycoplasma hominis	34	32,4
Candida spp.	27	25,7
Аэробный вагинит	66	62,9
Chlamydia trachomatis	3	2,9

Таблица 7.2 — Результаты исследования микробиоценоза влагалища проспективной группы (IIA и IIB группы), n (%)

Показатель	**IIA подгруппа (n = 33)**	**IIB подгруппа (n = 27)**
Gardnerella vaginalis	20 (60,61 %)	20 (74,07 %)
Candida spp.	12 (36,36 %)	13 (48,15 %)
Аэробный вагинит	10 (30,30 %)	14 (51,85 %)
Ureaplasma urealyticum/parvum	10 (30,30 %)	8 (29,63 %)
Mycoplasma hominis	2 (6,06 %)	4 (14,81 %)
Chlamydia trachomatis	1 (3,03 %)	1 (3,70 %)
Herpes simplex virus I, II	2 (6,06 %)	0 (0,00 %)

Доминирующим нарушением микробиоценоза влагалища во всех группах был бактериальный вагиноз (выявление Gardnerella vaginalis). Castro-Sobrinho J. M. et al. в своем крупном исследовании показали, что развитие неоплазии шейки матки встречается чаще у женщин с явлениями бактериального вагиноза. Цитологические картины HSIL также чаще выявлялись у пациенток с бактериальным вагинозом [32]. В метаанализе, проведенном Liang Y., бактериальный вагиноз ассоциировался с повышением риска развития CIN [33].

Далее был проведен сравнительный анализ менструальной функции пациенток (таблица 8). В I группе средний возраст менархе составил 13,25 ± 1,18 года. Средняя длительность менструального цикла – 29,18 ± 5,5 дня, средняя продолжительность менструального кровотечения – 5,33 ± 4,49 дня. Менструальный цикл у пациенток к моменту их включения в настоящее исследование носил регулярный характер у 94 (89,5 %) женщин и нерегулярный – у 11 (10,5 %).

Во IIA и IIB подгруппах средний возраст менархе составил 12,5 ± 2,18 и 13,05 ± 2,02 года соответственно. Средняя длительность менструального цикла во IIA подгруппе была 30,18 ± 4,5 дня, средняя продолжительность менструального кровотечения – 4,3 ± 5,09 дня, в IIB подгруппе – 29,78 ± 5,5 дня и 5,42 ± 5,39 дня соответственно.

Менструальный цикл у пациенток IIA и IIB группы носил регулярный характер у 27 (81,8 %) и 24 (88,9 %) женщин и нерегулярный – у 8 (18,2 %) и 3 (11,1 %) пациенток. Во всех трех исследуемых группах менопаузы диагностировано не было. Достоверных различий по менструальной функции между группами не выявлено (p>0,05).

Таблица 8 — Оценка менструальной функции у пациенток ретроспективной и проспективной групп

Показатель	**I группа (n = 105)**	**II группа**	
		IIA (n = 33)	**IIB (n = 27)**
Возраст менархе (год)	13,25 ± 1,18	12,5 ± 2,18	13,05 ± 2,02
Длительность менструального цикла (день)	29,18 ± 5,5	30,18 ± 4,5	29,78 ± 5,5
Продолжительность менструального кровотечения (день)	5,33 ± 4,49	4,3 ± 5,09	5,42 ± 5,39
Регулярный менструальный цикл	94 (89,5 %)	27 (81,8 %)	24 (88,9 %)
Нерегулярный менструальный цикл	11 (10,5 %)	8 (18,2 %)	3 (11,1 %)
Менопауза	-	-	-

В 2004 году Международное агентство по изучению рака (МАИР) добавило неоплазии шейки матки в список заболеваний, причинно связанных с курением. Местная иммуносупрессия, индуцированная курением, и мутагенная активность компонентов сигарет способствует персистенции ВПЧ и злокачественной трансформации многослойного плоского эпителия (МПЭ). У активных курильщиков вирусная нагрузка ВПЧ выше, чем у некурящих и бывших курильщиков. Кроме того, у курящих женщин наблюдается замедленная элиминация вируса и более частое прогрессирование до HSIL [137–139].

Самая высокая доля курящих женщин – 27,27 % (9/33) – была отмечена в наиболее молодой возрастной группе – во IIA подгруппе. В ретроспективной

группе (I группа) курила табак 21 пациентка, что составило 20 %. А в IIB подгруппе курили 3 пациентки, то есть доля женщин, имеющих данную вредную привычку, составила всего 11 %. Данные представлены на рисунке 5.

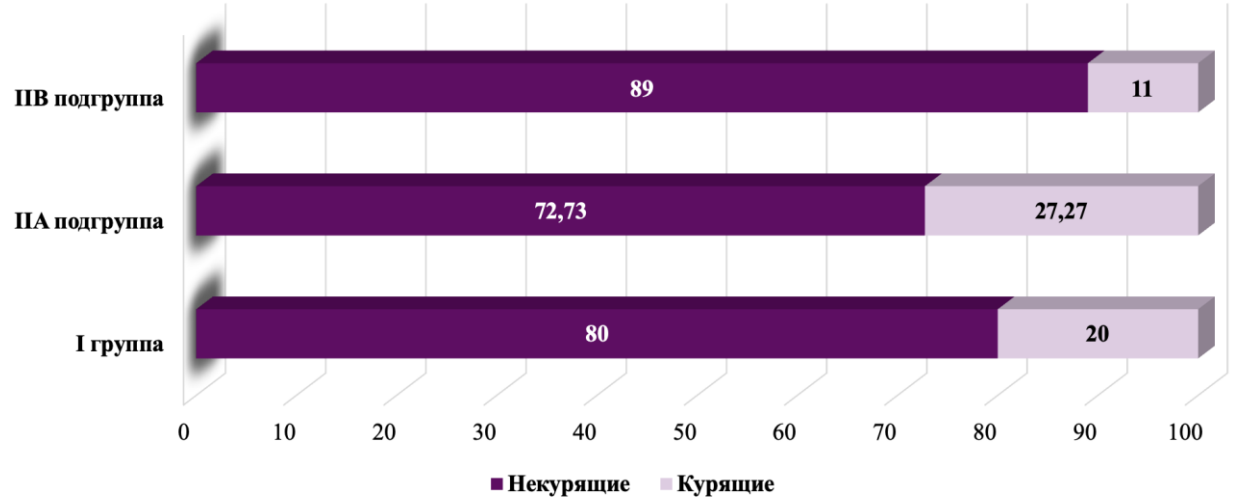


Рисунок 5 — Доля курящих женщин в I, IIA и IIB группах (%)

3.2. Коитархе, контрацепция, акушерский анамнез

Среди пациенток ретроспективной группы возраст дебюта половой жизни колебался от 12 до 27 лет, а его медиана составила 19,5 лет. В проспективных подгруппах возраст начала полой жизни варьировался в диапазоне от 15 до 21 года, медиана составила 18 лет. При этом было выявлено, что в 2/3 случаев начало половой жизни пришлось на возрастной промежуток от 16 до 18 лет.

В I группе различными способами контрацепции на протяжении своей жизни пользовались 80 (76,2 %) пациенток, а остальные 25 (23,8 %) женщин не применяли их. Во IIA подгруппе контрацепция применялась в 78,8 % случаев (26 из 33), а во IIB подгруппе – в 74,1 % (20 из 27) (p_1, p_2, p_3 >0,05[2]). Частота использования различных методов контрацепции среди пациентов показана в таблице 9. Так как у многих женщин имело место применение нескольких вариантов контрацепции, суммарное число частоты использования методов контрацепции превышает количество всех женщин в группе.

[2] p_1 - сравнение I группы и IIA подгруппы, p_2- сравнение I группы и IIB подгруппы, p_3 - сравнение IIA подгруппы и IIB подгруппы

Таблица 9 — Частота применения различных методов контрацепции

Метод контрацепции	**I группа**	**IIA подгруппа**	**IIB подгруппа**
Презерватив	56 (53 %)	25 (75,8 %)	18 (66,7 %)
Контрацепция не используется	25 (24 %)	4 (12,1 %)	3 (11,1 %)
КОК	12 (11 %)	7 (21,2 %)	6 (22,2 %)
ВМС, свечи	6 (6 %)	3 (9 %)	2 (7,4 %)
Прерванный половой акт	6 (6 %)	10 (30,3 %)	15 (55,6 %)

В ретроспективной группе (I группа) частота наступления беременности (ЧНБ) среди данных женщин варьировала от 0 до 8 случаев, а медиана данного показателя составляла 2 случая (Q25 % – 1 случай, Q75 % – 3 случая). Неразвивающаяся беременность была в анамнезе у 8 (7,6 %) пациенток. Внематочная беременность отмечалась у 4 (3,8 %) пациенток. Самопроизвольный выкидыш имел место у 11 (10,5 %) пациенток, и во всех наблюдениях он возник однократно.

Частота абортов среди указанной выборки пациенток варьировала от 1 до 6 случаев. По данному признаку не производился расчет показателей медианы, нижнего и верхнего квартилей, так как у большинства пациенток (n = 72) в анамнезе не имело место проведение аборта.

Количество родов среди всей когорты женщин колебалось от 1 до 6 случаев, а его медиана была равна 2 случаям (Q25 % – 1 случай, Q75 % – 2 случая).

В проспективных группах (IIA и IIB подгруппы) частота наступления беременности (ЧНБ) варьировалась от 0 до 5 случаев, а медиана данного показателя составляла 2 случая (Q25 % – 1 случай, Q75 % – 3 случая). Частота встречаемости неразвивающейся беременности, выкидыша и внематочной беременности не имела особых различий в двух группах и составляла соответственно: 9,1% (3 из 33) и 7,4 % (2 из 27); 12,1 (4 из 33) и 7,4 % (2 из 27); 3,0 (1 из 33) и 3,7 % (1 из 27).

Частота абортов среди двух групп пациенток варьировала от 1 до 3 случаев. По данному признаку не производился расчет показателей медианы, нижнего и верхнего квартилей, так как у большинства пациенток (n = 52) в анамнезе не имело место проведение аборта.

При анализе репродуктивной функции пациенток I группы, IIA и IIB подгрупп по частоте наступления беременности, родов, выкидышей группы были сопоставимы (p_1, p_2, p_3 >0,05[3]). При сравнении пациенток по наличию абортов в анамнезе, значимым является больший процент в I группе, чем в подгруппы IIB (p^2<0,001).

Все данные акушерского анамнеза ретроспективной и проспективных групп представлены в таблице 10.

Таблица 10 — Акушерский анамнез женщин ретроспективной группы

Акушерский анамнез	**I группа (n = 105)**	**II группа**	
		IIA (n = 33)	**IIB (n = 27)**
Беременности	97 (92,38 %)	25 (75,8 %)	23 (85,2 %)
Роды	74 (70,5 %)	17 (51,5 %)	18 (66,7 %)
Аборт	33 (31,4 %)	7 (21,2 %)	1 (3,7 %)
Выкидыш	11 (10,5 %)	4 (12,1 %)	2 (7,4 %)
Неразвивающиеся беременность	8 (7,6 %)	3 (9,1 %)	2 (7,4 %)
Внематочная беременность	-	1 (3,03 %)	1 (3,7 %)

[3] p_1 - сравнение I группы и IIA подгруппы, p_2- сравнение I группы и IIB подгруппы, p_3 - сравнение IIA подгруппы и IIB подгруппы

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ, ЛЕЧЕНИЯ И НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК РЕТРОСПЕКТИВНОЙ ГРУППЫ

1.1. Результаты предоперационного обследования

4.1.1. Обследование на ВПЧ перед хирургическим лечением. Генотипирование

Развитие HSIL в первую очередь обусловлено инфекцией ВПЧ, которая является основным этиологическим агентом. Во всем мире инфицирование ВПЧ остается на уровне 19 %, при этом самые высокие показатели инфицирования имеют типы ВПЧ 16, 52, 58, 53 и 18. По данным ряда исследований, вирус ВПЧ 16-го типа наиболее распространен среди женщин во всем мире. К сожалению, после операции до 30 % женщин остаются ВПЧ-положительными. Рецидивы после лечения HSIL в большинстве случаев вызваны персистенцией вируса после хирургического лечения.

До хирургического лечения частота инфицирования ВПЧ в исследуемой группе составляла 88,6 % (93 из 105). В 58 случаях (55,2 %) выявлен монотип инфекции, а в 35 случаях (33,4 %) – сочетание различных типов (табл. 11). Чаще всего наблюдались три типа ВПЧ: 16 (63,8 %), 18 (14,3 %) и 33 (16,2 %) типы. Распределение типов ВПЧ представлено в таблицах 11 и 12.

Таблица 11 — Распределение пациенток в зависимости от носительства монотипа или множества типов ВПЧ ВКР, n (%)

ВПЧ	**Всего (n = 105)**	**Доля, %**
Монотип	58	55,2
Множественные типы	35	33,4
Нет	12	11,4

Таблица 12 — Частота встречаемости различных генотипов ВПЧ, n (%)

Показатель ВПЧ	**Число случаев, абс.**	**Доля, %**
Наличие ВПЧ	93	88,6
ВПЧ 16-го типа	67	63,8
ВПЧ 33-го типа	17	16,2
ВПЧ 18-го типа	15	14,3
ВПЧ 31-го типа	8	7,6
ВПЧ 56-го типа	6	5,7
ВПЧ 52-го типа	5	4,8
ВПЧ 58-го типа	4	3,8
ВПЧ 51-го типа	3	2,9
ВПЧ остальные типы	11	10,5

Вирусная нагрузка ВПЧ-инфекции находится в прямой зависимости с риском развития HSIL, а также с развитием рецидива заболевания. При оценке вирусной нагрузки суммарный количественный показатель на предоперационном этапе варьировал от 2,2 до 13,1 lg копий ДНК/10^5 эпителиальных клеток, при его медиане 6,36 lg копий ДНК/10^5 эпителиальных клеток.

4.1.2. Цитологическое исследование

У большинства (91,4 %) пациенток ретроспективной группы по результатам цитологического исследования соскобов шейки матки до операции были выявлены различные варианты HSIL. Распределение всей выборки пациенток в зависимости от полученных данных цитологического исследования показано в таблице 13.

Таблица 13 - Результаты цитологического исследования соскобов с шейки матки (I группа)

	NILM	LSIL/CIN I/HPV	HSIL/CIN II	HSIL/CIN III
Количество	3 (2,9%)	6 (5,7%)	40 (38,2%)	56 (53,2%)

4.1.3. Расширенная кольпоскопия

При проведении расширенной кольпоскопии у всех пациенток ретроспективной группы были обнаружены различные варианты аномальных картин, которые имели разную степень выраженности своих проявлений. Так как в большинстве наблюдений у одной пациентки отмечалось наличие нескольких аномальных кольпоскопических признаков, суммарная частота всех диагностированных кольпоскопических картин превышает общее количество пациенток (таблица 13).

Таблица 13 — Результаты расширенной кольпоскопии у проспективной группы пациенток

Кольпоскопические признаки			**n = 105**	**%**
Общие положения	Зона трансформации типа I		7	6,7
	Зона трансформации типа II		30	28,6
	Зона трансформации типа III		68	64,8
Аномальные кольпоскопические картины	Степень I (слабо выраженные изменения)	Тонкий ацетобелый эпителий с неровными нечеткими контурами	15	14,3
		Нежная пунктация	10	9,5
		Нежная мозаика	7	6,7
	Степень II (выраженные поражения)	Плотный ацетобелый эпителий с четкими контурами	29	27,6
		Ацетобелый плотный ободок вокруг открытых желез	25	23,8
		Грубая мозаика	22	21,0
		Грубая пунктация	25	23,8
		Внутри поражения – контуры более плотного ацетобелого участка	10	9,5
		Приподнятые края	4	3,8
	Неспецифические признаки	Лейкоплакия	10	9,5
		Иоднегативная зона	84	80
Подозрение на инвазию		Атипичные сосуды	4	3,8
Другие варианты кольпоскопической картины		Полиповидные образования цервикального канала	7	6,7
		Кондиломы	3	2,9
		Воспаление	77	73,3

4.2. Хирургическое лечение. Результаты гистологического исследования

Пациенткам с HSIL были выполнены операции, включающие эксцизию (n = 32, 30,5 %) и конизацию (n = 73, 69,5 %) шейки матки. Таблица 14 иллюстрирует связь цитологического исследования перед операцией и результатов гистологического заключения, полученного после хирургического лечения.

Таблица 14 — Соотношение цитологического заключение до операции и гистологического заключения после хирургического лечения

Цитологическое заключение (n, %)	**Гистологическое заключение (n, %)**
HSIL – 96 (91,4 %)	LSIL/CIN I – 2 (2,1 %) HSIL/CIN II – 27 (28,1 %) HSIL/CIN III – 42 (28,1 %) HSIL/CIN II-III – 25 (26 %)
LSIL – 6 (5,7 %)	HSIL/CIN II – 5 HSIL/CIN II-III – 1
NILM – 3 (2,9 %)	HSIL/CIN II – 3

Чувствительность цитологического исследования на атипические клетки шейки матки составляет всего 66–83 %, специфичность – 60–85 %, а результат исследования зависит от многих факторов. Поэтому нет 100 % корреляции между цитологическими и гистологическими заключениями. Как при цитологическом заключении «HSIL» возможно получение гистологически «LSIL», так и при отсутствии атипических клеток в мазке (NILM) или поражениях легкой степени (LSIL) возможно получение более тяжелого гистологического заключения – HSIL.

Далее мы изучили зависимость результата гистологического заключения от типа ВПЧ. Результаты были следующими: в 71,4 % случаев (75 из 105) была выявлена HSIL/CIN III, при которой наиболее распространенными генотипами являлись ВПЧ 16-го типа (76,1 %), 18-го типа (73,3 %), и ВПЧ 33-го типа (52,9 %).

В группе HSIL/CIN II наиболее распространенными типами были 56-й и 58-й, на их долю приходилось 50 и 75 % соответственно. Лидирующие типы ВПЧ в предыдущей группе – 18-й, 33-й и 16-й – вызывали умеренную дисплазию шейки матки всего лишь только в 1/3 наблюдений и меньше – 33,3, 29,4 и 22,4 % соответственно. При гистологической верификации LSIL/CIN I наиболее часто встречающимся типом был ВПЧ 33-го типа (11,8 %) (таблица 15).

Таблица 15 — Частота встречаемости различных типов ВПЧ в зависимости от гистологического исследования, n (%)

Гистологическое заключение	**Всего, абс. значение (n = 105)**	**Доля, %**	**Частота встречаемости типов ВПЧ, %**
HSIL/CIN III	75	71,4 %	16 тип (76,1 %) 18 тип (73,3 %) 33 тип (52,9 %)
HSIL/CIN II	26	24,8 %	58 тип (75 %) 56 тип (50 %) 18 тип (33,3 %) 33 тип (29,4 %) 16 тип (22,4 %)
LSIL/CIN I	4	3,8 %	33 тип (11,8 %) 18 тип (6,7 %) 16 тип (3 %)

По данным послеоперационного патоморфологического исследования положительный край резекции шейки матки был отмечен у 21 (20 %) пациентки из ретроспективной группы, а отрицательный – у 84 (80 %). Среди наблюдений с положительным хирургическим краем в большинстве случаев встречался эндоцервикальный вариант. Все данные о статусе хирургического края и поражении эндоцервикальных крипт неопластическим процессом среди пациенток ретроспективной группы приведены в таблице 16.

Таблица 16 — Состояние хирургического края и эндоцервикальных крипт у пациенток ретроспективной группы

Показатель	n %
Статус хирургического края	
отрицательный	84 (80 %)
положительный	21 (20 %)
Тип положительного хирургического края	
эндоцервикальный	10 (47,6 %)
экзоцервикальный	8 (38,1 %)
оба типа	3 (14,3 %)
Поражение эндоцервикальных крипт	
Да	27 (25,7 %)
Нет	78 (74,3 %)
Поражение эндоцервикса	
Да	28 (26,7 %)
Нет	77 (73,3 %)

4.3. Результаты послеоперационного наблюдения ретроспективной группы

Наблюдение ретроспективной группы пациенток, прошедших терапию, осуществлялось от 6 до 84 месяцев (при медиане, равной 45 месяцам). В течение первого года наблюдения ежеквартально проводилось обследование: цитологический мазок с шейки матки, ПЦР на ВПЧ и расширенная кольпоскопия. Во второй год наблюдение осуществлялось 1 раз в 6 месяцев. И далее, при условии удовлетворительных результатов, пациентка переводилась на ежегодный осмотр.

Повторные поражения шейки матки, выявленные в течение первого года наблюдения, расценивались как остаточные поражения. Рецидив заболевания регистрировался при наблюдении пациентки в течение 1 года после лечения и более. Выявление остаточных поражений / рецидивных форм заболевания осуществлялось при помощи контроля цитологического исследования шейки матки (выявление ASCUS+), проведения расширенной кольпоскопии (выявление аномальных кольпоскопических картин).

4.3.1. Остаточные поражения и рецидивы после хирургического лечения пациенток ретроспективной группы. Время возникновения рецидива

В ходе ведения ретроспективной группы пациенток рецидив / остаточные поражения были выявлены у 49 из 105 женщин (46,7 %). При этом после эксцизии шейки матки рецидив был выявлен у 18 пациенток (56,3 %), после конизации – у 31 (42,5 %).

Остаточные поражения, диагностированные в течение 1-го года после лечения, наблюдались у 9 женщин из 105 (8,6 %).

Рецидивы заболевания спустя 1 год наблюдения выявлены у 10 из 105 пациенток (9,5 %). Через 2 года – у 13 (12,4 %), через 5 лет – у 14 (13,3 %), а через 7 лет рецидивные формы HSIL обнаружены еще у 3 пациенток (2,9 %) (таблица 17).

Таблица 17 — Время возникновения остаточных поражений/рецидива HSIL, n (%)

	Остаточные поражения	**Рецидив**			
Время наблюдения	≤ 1 год	Через 1 год	Через 2 года	Через 5 лет	Через 7 лет
Количество случаев, n (%)	9 (8,6 %)	10 (9,5 %)	13 (12,4%)	14 (13,3 %)	3 (2,9 %)

Клинический пример 1. Пациентка Ж., 40 лет. Из анамнеза известно, что менструация с 12 лет по 4 дня через 23–24 дня, регулярная, умеренная, безболезненная. Начало половой жизни с 18 лет. Беременностей – 4, родов – 2 (2002 и 2010 гг. – срочные самопроизвольные роды, без осложнений), аборты – 2. В возрасте 35 лет (5 лет назад) по месту жительства выявлена дисплазия шейки матки тяжелой степени (CIN III/HSIL), проведена конизация шейки матки с выскабливанием цервикального канала, в этот же период выявлено носительство ВПЧ 16-го типа. В течение 4 лет регулярно наблюдалась у акушера-гинеколога, по данным онкоцитологии – NILM, однако все это время отмечалось персистирование ВПЧ-инфекции в высокой вирусной нагрузке. При очередном обследовании через 4 года мазок на онкоцитологию – CIN III/HSIL. При ВПЧ-типировании: 16 тип (7,11 lg копий ДНК/10^5). При проведении расширенной кольпоскопии: зона трансформации (ЗТ) 3 тип. Аномальная кольпоскопическая картина – тонкий АБЭ на 12-1 часах условного циферблата, нежная пунктация, ЙНЗ на 12-1 часах (Рисунок 6).

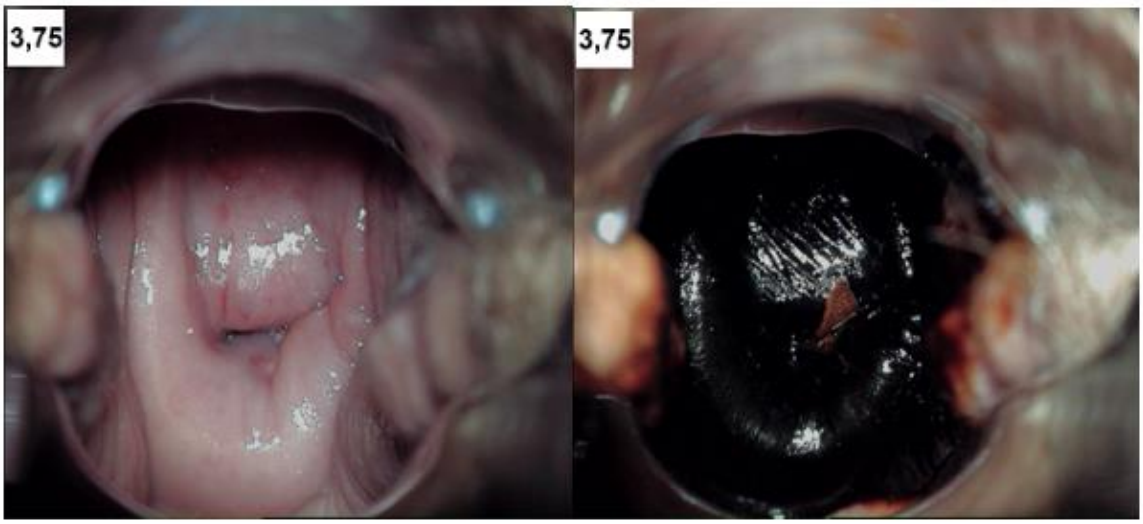


Рисунок 6 — Расширенная кольпоскопия пациентки Ж.

При проведении пробы с 3 % раствором уксусной кислоты – тонкий АБЭ на 12-1 часах условного циферблата, нежная пунктация, поражение уходит в цервикальный канал.

При пробе Шиллера – йод-негативная зона на 12-1 часах условного циферблата, уходит в цервикальный канал.

Учитывая рецидив HSIL/CIN III, высокую вирусную нагрузку ВПЧ ВКР, была проведена повторная конизация шейки матки. Гистологическое заключение: HSIL/CIN III с локализацией преимущественно в зоне трансформации передней и задней губы с распространением на эндоцервикальные крипты. Соскоб эндоцервикса – HSIL (Рисунок 7).

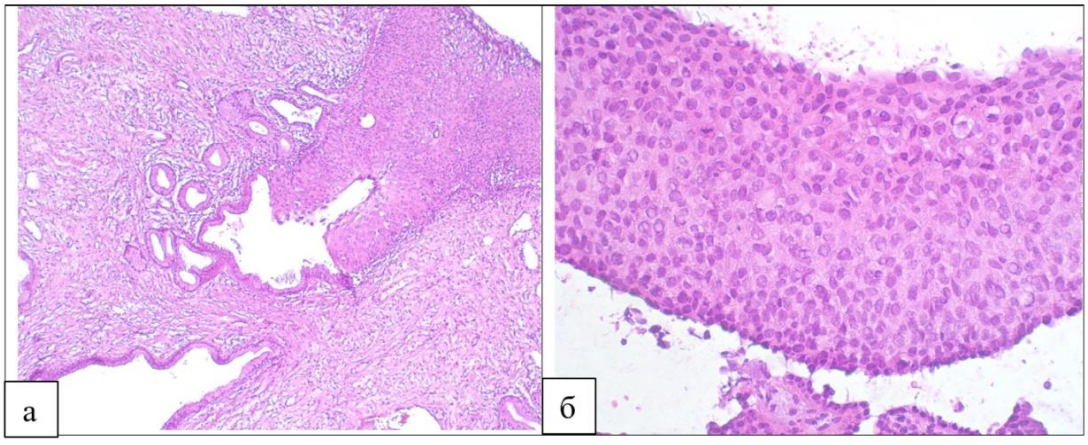


Рисунок 7 — Распространение HSIL/CIN3

а – распространение HSIL/CIN3 на поверхностные отделы крипты эндоцервикса, х50; б – в соскобе эндоцервикса пласт атипического плоского эпителия с признаками HSIL: нарушение созревания клеток на всю толщу, многочисленные митозы, включая патологические, х200. Окраска гематоксилином и эозином.

У пациентки произошел рецидив HSIL/CIN III, морфологически подтвержденный через 4 года после иссечения, что связано с сохранением ВПЧ-инфекции после первого иссечения шейки матки.

Клинический пример 2. Пациентка С., 25 лет. Из анамнеза известно, что менструация с 13 лет по 6 дней через 28–30 дней, регулярная, умеренная, безболезненная. Начало половой жизни с 17 лет. Беременностей – 0. С 20 лет является носителем ВПЧ-инфекции (31-й и 52-й типы). В возрасте 25 лет при сдаче мазка на онкоцитологию – HSIL/CIN II. ПЦР на ВПЧ ВКР – 31-й тип (6,5 lg копий ДНК/10^5), 16 тип (7,5 lg копий ДНК/10^5), 52 тип (6,0 lg копий ДНК/10^5), 66 тип (4,1 lg копий ДНК/10^5). При проведении расширенной кольпоскопии: ЗТ 2 типа. Аномальная кольпоскопическая картина (тонкий АБЭ, нежная мозаика, нежная пунктация, йоднегативная зона). Множество открытых желез с ободком по всей поверхности шейки матки (Рисунки 8.1 и 8.2). При проведении биопсии шейки матки морфологически верифицирован – HSIL/CIN II.

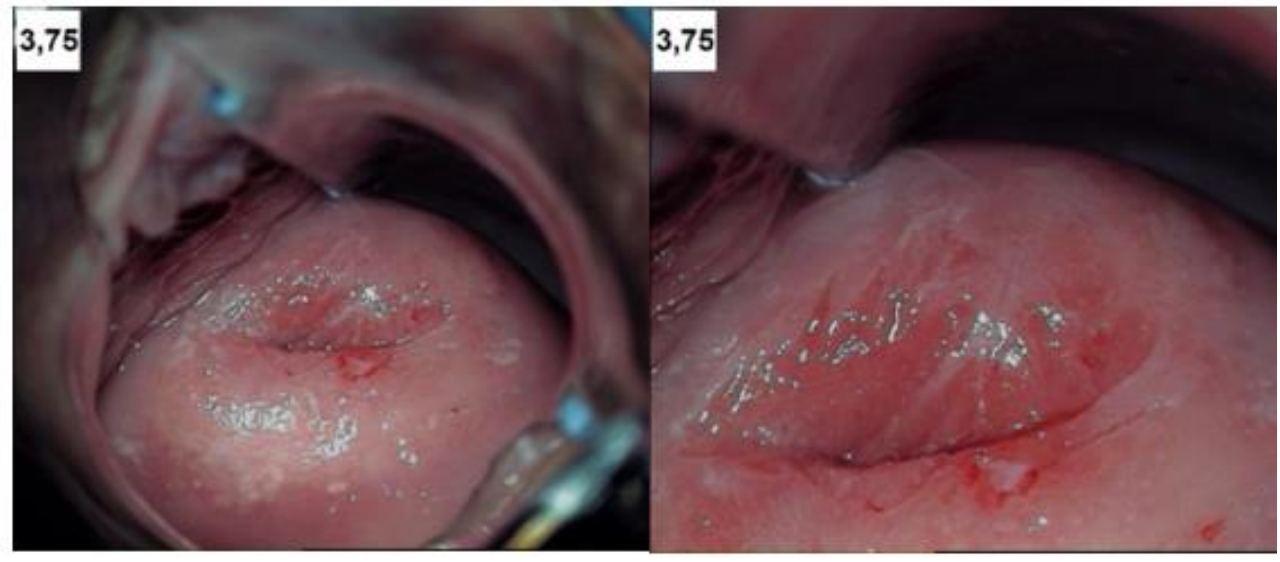


Рисунок 8.1 — Расширенная кольпоскопия пациентки С. При пробе с 3 % уксусной кислотой – тонкий АБЭ эпителий, нежная мозаика, нежная пунктация. Множество открытых желез с ободком

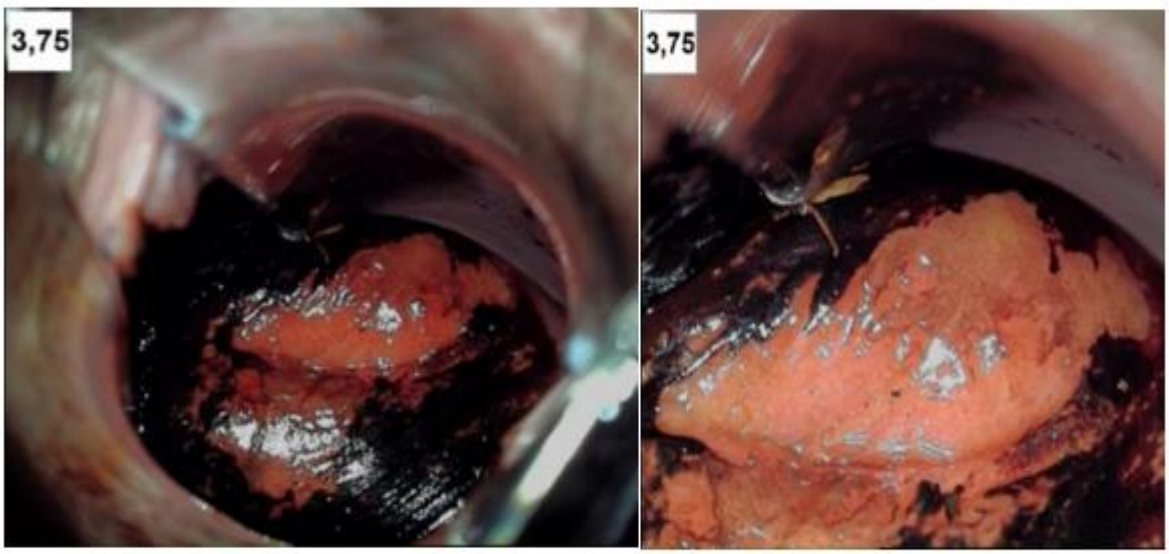


Рисунок 8.2 — Расширенная кольпоскопия пациентки С. При пробе Шиллера – йод-негативная зона на 11-1, 6-7 часах условного циферблата

Проведена широкая эксцизия шейки матки с выскабливанием цервикального канала. Гистологическое заключение: в биоптате шейки матки один из фрагментов со структурными особенностями HSIL/CIN II-III в крае среза, многослойный плоский эпителий с гиперхромией и полиморфизмом ядер, отсутствием митотической активности, признаками папилломавирусной инфекции в виде койлоцитоза. При проведении иммуногистохимии (ИГХ): экспрессия p16 ядерно-плазматическая 2/3 эпителиального пласта, местами на всю толщу, Ki67 ядерная 2/3 эпителиального пласта, местами на всю толщу). В соскобе патологических изменений не выявлено. Заключение: HSIL/CIN II-III, положительный край резекции (рисунок 9).

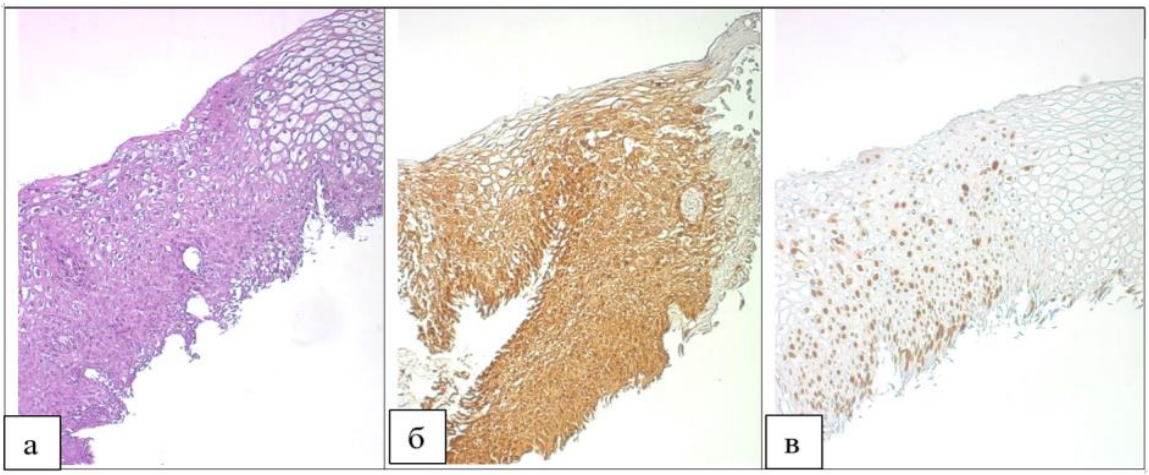


Рисунок 9 — HSIL/CIN3 в крае резекции
а – в левой части многослойного плоского эпителия нарушение созревания клеток на всю толщу: полиморфизм ядер, койлоциты в средней и верхней трети, в правой части среза – зрелый многослойный плоский эпителий; окраска гематоксилином и эозином;
б – иммуногистохимическая реакция с антителами к p16: диффузная позитивная реакция с цитоплазматическим и ядерным окрашиванием на 2/3 - всю толщу левой части эпителия;
в – иммуногистохимическая реакция с антителами к Ki67: ядерное окрашивание на 2/3 - всю толщу левой части эпителия x100

При дальнейшем наблюдении через 3 месяца: сохраняются множественные типы ВПЧ ВКР в высокой вирусной нагрузке, мазок на жидкостную онкоцитологию – HSIL/CIN II. При проведении расширенной кольпоскопии: ЗТ 3 типа. Аномальная кольпоскопическая картина. Отмечен продолженный рост (Рисунок 10).

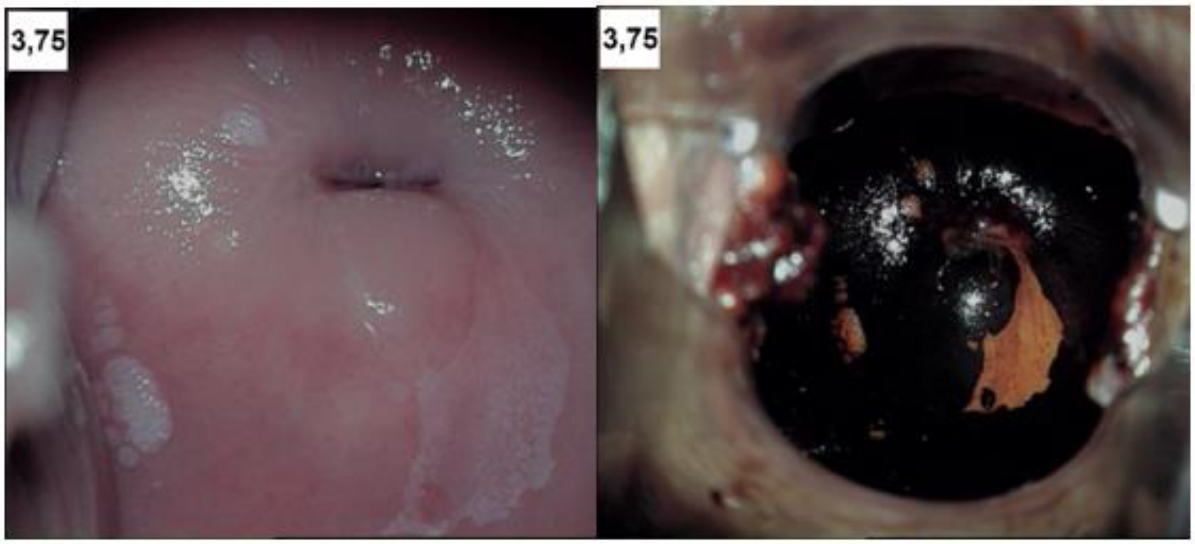


Рисунок 10 — Расширенная кольпоскопия пациентки С. после хирургического лечения. Аномальная кольпоскопическая картина при пробе с 3 % уксусной кислотой – тонкий АБЭ на 5-6 часах условного циферблата. На 8, 10-11 часах плотный АБЭ возвышается над поверхностью МПЭ. При пробе Шиллера – йод-негативная зона на 5-6, 8 и 10-11 часах условного циферблата.

Было проведено повторное оперативное лечение в объеме реэксцизии с выскабливанием цервикального канала. При патоморфологическом исследовании подтвердилось наличие резидуальных поражений – продолженный рост HSIL/CIN II-III. Края без патологических изменений. Через 3 месяца после повторного хирургического лечения ВПЧ ВКР не обнаружено. Мазок на жидкостную онкоцитологию без атипии (NILM). При проведении расширенной кольпоскопии – ЗТ 3 типа. Состояние после лечения. Аномальных картин нет. Пациентка оставлена под динамическим цитологическим и кольпоскопическим контролем.

4.3.2. Остаточные поражения и рецидивы HSIL в зависимости от ВПЧ-инфекции, ранее полученных гистологических заключений

У 41,9 % женщин (39 из 93), перенесших хирургическое лечение, через 3 месяца результат теста на ВПЧ все еще был положительным. Ведущими типами ВПЧ после проведенного хирургического лечения оставались 16-й, 18-й, 31-й и 33-й типы. Из 39 ВПЧ-положительных пациенток рецидив цервикальной интраэпителиальной неоплазии развился в 53,8 % случаев (21 пациентка из 39).

По данным комплексной оценки были выделены наиболее часто встречающиеся типы вируса, которые повышали риск развития остаточных поражений и рецидива заболевания. При остаточных поражениях наиболее часто сохраняются 16-й (28,4 %), 18-й (40 %) и 52-й (40 %) типы ВПЧ-инфекции (Таблица 18). ВПЧ 16-го типа в 44,8 % наблюдений вызывал рецидивы (30 из 67), за ними следовали ВПЧ 33-го типа (9 из 17), ВПЧ 31-го типа (4 из 8), ВПЧ 18-го типа (5 из 15) (Рисунок 11).

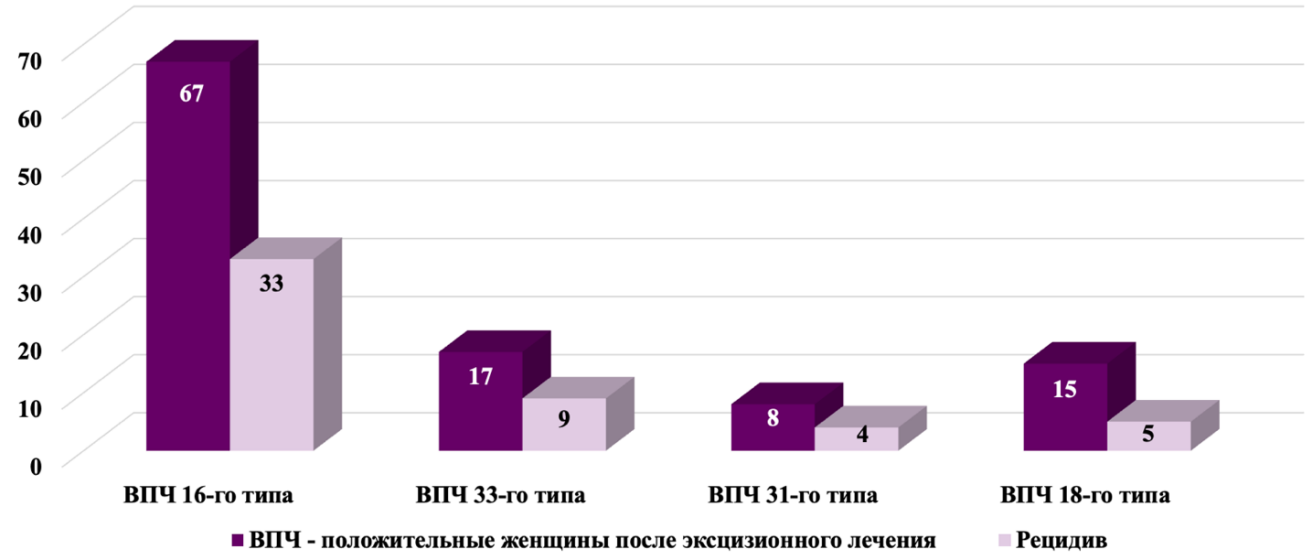


Рисунок 11 — Частота развития рецидива у ВПЧ-положительных пациенток после эксцизионного лечения, абсолютные значения

Таблица 18 — Частота встречаемости различных типов ВПЧ при остаточных поражениях и при рецидивах HSIL

ВПЧ до лечения (тип и количество)		**Остаточные поражения (n, %)**	**Рецидивы (n, %)**
ВПЧ 16-го типа	67	**19 (28,4 %)**	**33 (49,3 %)**
ВПЧ 33-го типа	17	1	**9 (52,9 %)**
ВПЧ 18-го типа	15	**6 (40 %)**	**5 (33,3 %)**
ВПЧ 31-го типа	8	-	**4 (50,0 %)**
ВПЧ 56-го типа	6	-	1
ВПЧ 52-го типа	5	**2 (40 %)**	1
ВПЧ 58-го типа	4	-	-
ВПЧ 51-го типа	3	-	-
ВПЧ других типов	11	-	2

При оценке распределения рецидивных форм в зависимости от ранее полученных гистологических заключений мы получили данные, которые наглядно представлены в таблице 19.

Таблица 19 — Остаточные поражения и рецидивы в зависимости от гистологического заключения

Развитие рецидивов в зависимости от гистологического заключения после эксцизионного лечения шейки матки	**Остаточные поражения (<1 года наблюдения) n, %**	**Рецидивы (через 1 год наблюдения и более) n, %**
HSIL/CIN III (n=75)	7 (9,3%)	21 (28%)
HSIL/CIN II (n=26)	2 (7,7%)	17 (65,4%)
LSIL/CIN I (n=4)	-	2

4.3.3. Повторное цитологическое и гистологическое исследование при рецидивных формах HSIL

При проведении онкоцитологии у пациенток с подозрением на рецидив предраковых заболеваний шейки матки в 30,6 % процента случаев выявлены HSIL/CIN III (15 из 49), в 20,4 % (10 из 49) – HSIL/CIN II, HSIL/CIN II-III – 10,2 % (5 из 49), LSIL/CIN I – 20,4 % (10 из 49), ASC-H – 4,1 % (2 из 49), ASCUS – 2 % (1 из 49).

Все женщины, имеющие онкоцитологию CIN II-III, CIN II, ASCUS, ASC-H, в 100 % случаев оставались ВПЧ-позитивными после лечения. У пациенток с цитологией HSIL/CIN III в 86,7 % была выявлена ПВИ, а с цитологией LSIL/CIN I на ВПЧ-позитивных женщин приходилось 36,4 % случаев.

При кольпоскопии, где результаты цитологии (NILM) были положительными, обнаружены патологические участки – зоны ацетобелого эпителия (АБЭ), а также в 100 % случаев выявлялся ВПЧ ВКР, что вызвало острую необходимость повторного эксцизионного лечения (повторного иссечения или реконизации шейки матки).

Причем более чем половине пациенток (29 из 49, 59,2 %) хирургическое лечение было проведено в первые два года наблюдения. В первый год в связи с остаточными поражениями/рецидивами HSIL 19 пациенток из 49 подверглись повторному лечению, а через 2 года наблюдения – еще 10 пациенток (Рисунок 12).

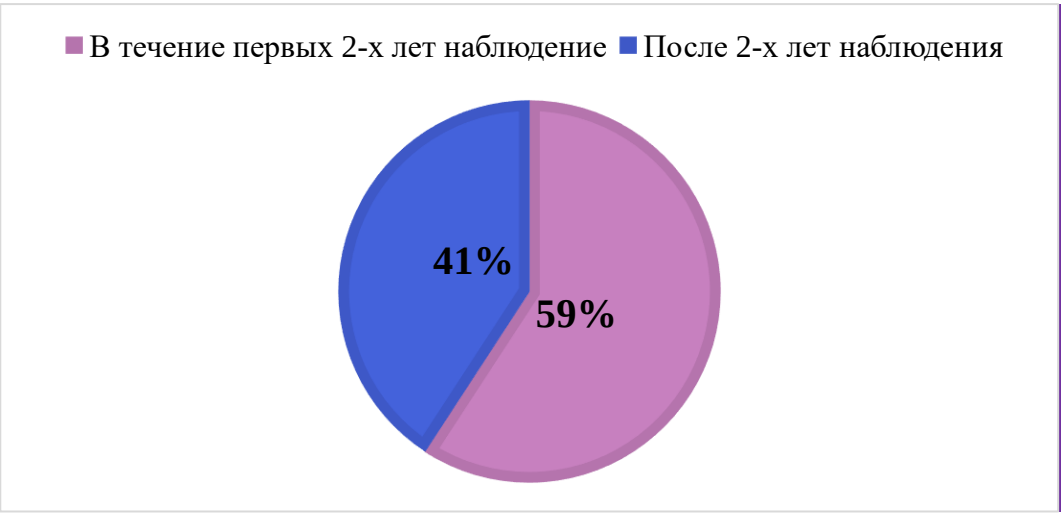


Рисунок 12 - Время выполнения повторного эксцизионного лечения

При изучении гистологических данных после повторных манипуляций наблюдались следующие результаты: HSIL/CIN III выявлен в 51 % (25 из 49) случаев, HSIL/CIN II-III – 18,4 % (9 из 49), HSIL/CIN II – 8,2 % (4 из 49), и LSIL/CIN I мы получили у 22,4 % женщин (11 из 49) (таблица 20).

Таблица 20 — Результаты цитологического, гистологического исследования и ВПЧ ВКР у пациенток с рецидивами HSIL, n (%)

Гистология	**Доля, %**	**Онкоцитология**	**ВПЧ-положительные (%)**
HSIL/CINIII (n = 25)	51	HSIL/CINIII (n = 15)	86,7
		HSIL/CINII-III (n = 2)	100
		ASC-H (n = 1)	
		HSIL/CIN II (n = 4)	
		NILM (n = 3)	
HSIL/CIN II-III (n = 9)	18,4	LSIL/CIN I (n = 1)	100
		HSIL/CIN II (n = 3)	
		HSIL/CIN II-III (n = 3)	
		ASC-H (n = 1)	
		NILM (n = 1)	
HSIL/CIN II (n = 4)	8,2	HSIL/CIN II (n = 2)	100
		NILM (n = 1)	
		ASCUS (n = 1)	
LSIL/CIN I (n = 11)	22,4	LSIL/CIN I (n = 9)	36,4
		HSIL/CIN II (n = 1)	100
		NILM (n = 1)	

4.4. Вакцинация против вируса папилломы человека в ретроспективной группе

Применение вакцины против ВПЧ после оперативного лечения CIN является многообещающим направлением в снижении развития рецидивов дисплазий шейки матки. В нашем исследовании также была проведена оценка влияния квадривалентной вакцины против ВПЧ («Гардасил»), применяемой после эксцизионногоого лечения, в отношении снижения риска развития рецидивов цервикальных интраэпителиальных неоплазий. Мы разделили пациенток на две группы: вакцинированные против ВПЧ до рецидива и не вакцинированные. Среди выбранных пациенток (n = 105), вакцинировано против ПВИ было 45,7 % (48 из 105). Через 2 года наблюдения за 48 вакцинированными рецидив развился у 6 из них (12,5 %). У невакцинированных женщин рецидив в течение 2 лет был выявлен в 22,8 % случаев (13 из 57). При дальнейшем наблюдении (до 5 и 7 лет) у вакцинированных женщин рецидив возник еще в 4,2 (у 2 из 48) и в 2,1 % случаев (1 из 48) соответственно. В группе невакцинированных женщин по истечении 5 лет рецидивные формы проявились в 31,6 % случаев (18 из 57), а по истечении 7 лет – у 15,8 % (9 из 57).

4.5. Предикторы развития рецидивов

По нашим собственным данным были выделены 9 ключевых факторов, влияющих на развитие рецидива цервикальных интраэпителиальных неоплазий (таблица 21). Персистенция ВПЧ-инфекции после проведенной манипуляции наблюдалась у 39 пациенток (41,9 %), из них у 22 (56,4 %) развился рецидив. При проведении корреляционного анализа (метод ранговой корреляции Спирмена) между персистенцией ВПЧ ВКР выявлена сильная положительная корреляция в отношении развития рецидива (Rs = 0,9, p = 0,0043).

Наличие ВПЧ ВКР в вирусной нагрузке ≥ 6,3 Lg (копий/образец) до проводимого лечения статистически значимо увеличивало риск развития рецидивных форм. Данный показатель был диагностирован у 40 женщин (43,1 %)

и привел к неудачному лечению в 90 % наблюдений (36 из 40). При проведении корреляционного анализа между титром ВПЧ-инфекции до проведенного лечения и персистенцией ВКР ВКР выявлена сильная положительная корреляция в отношении развития рецидива (Rs = 0,9, p = 0,0474).

При генотипировании чаще выявлялся ВПЧ 16-го типа (n = 67; 72,0 %), который в 49,3 % (33 из 67) наблюдений вызывал рецидивы (Rs = 0,88, p = 0,0440). При положительном крае резекции (сохранение диспластических изменений в краях резекции) из 21 женщины (20 %) у 10 (47,6 %) наблюдалось повторное развитие CIN (Rs = 0,82, p = 0,0017). Наличие поражения цервикального канала (HSIL в соскобе) и диспластических изменений крипт при гистологическом исследовании также были сопряжены с увеличением риска выявления рецидивных форм после лечения в 40,7 % (11 из 27) (Rs = 0,89, $p \leq 0,0001$) и в 28,6 % (8 из 28) (Rs = 0,86, $p \leq 0,01$) наблюдений соответственно.

Важными факторами риска являются возраст пациентки более 37 лет (n = 22; 52,4 %) (Rs = 0,8, p = 0,0497), начало половой жизни ранее 20 лет (n = 37; 40,2 %) (Rs = 0,78, p = 0,0316), отсутствие вакцинации против ВПЧ до развития рецидива (n = 40; 70,2 %) (Rs = 0,78, p = 0,0055). Повторное инфицирование после эксцизионного лечения наблюдалось у 14 женщин (13,3 %), у 6 из которых (42,9 %) при условии носительства ВПЧ 16 и 56 типа развился рецидив CIN.

Таблица 21 — 9 ключевых факторов, влияющих на развитие рецидивных форм CIN

Фактор риска	**Общее количество пациентов, n (%)**	**Остаточные поражения/ рецидив, n (%)**	**Метод ранговой корреляции Спирмена (Rs)**	**ОР (95 % ДИ)**	**Уровень достоверности (p)**
ВПЧ-положительный статус после манипуляции	39 (41,9 %)	22 (56 %)	0,9	3,75 (1,62; 8,68)	0,0043
Количество ВПЧ ВКР ≥ 6,3 Lg (копий/образец)	40 (43,0 %)	36 (90 %)	0,9	2,22 (1,09; 4,55)	0,0474

Гистологическое поражение крипт	27 (25,7 %)	11 (40,7 %)	0,86	2,47 (1,94; 3,16)	0,0002
Наличие гистологически подтвержденного поражения в соскобе цервикального канала по типу HSIL	28 (26,7 %)	8 (28,6 %)	0,89	2,51 (1,96; 3,23)	< 0,0001
Положительный край резекции	21 (20 %)	10 (47,6 %)	0,82	2,37 (1,87; 2,99)	0,0017
Возраст ≥ 37 лет	42 (40 %)	22 (52,4 %)	0,8	1,5 (1,00; 2,25)	0,0497
Начало половой жизни ранее 20 лет	92 (87,6 %)	37 (40,2 %)	0,78	2,5 (0,89; 7,03)	0,0316
Отсутствие вакцинации против ВПЧ до развития рецидива	57 (54,3 %)	40 (70,2 %)	0,78	1,78 (1,16; 2,71)	0,0055
ВПЧ ВКР 16-го типа	67 (72,0 %)	33 (49,3 %)	0,88	1,57 (0,96; 2,57)	0,0440

Проведенный анализ ретроспективной группы показывает, что частота остаточных поражений (8,6 %), а также частота рецидивных форм интраэпителиальных поражений шейки матки высокой степени (38,1 %) после проведенного эксцизионного лечения остаются на достаточно высоком уровне.

Значимыми в отношении риска развития рецидива являются ВПЧ 16-го типа (44,8 %), 33-го типа (52,9 %), 31-го (50 %) и 18-го типа (33,3 %), а также другие типы ВПЧ ВКР в титре ≥ 6,3 lg на 10^5 до проведенного эксцизионного лечения (90 %).

Помимо этого, увеличивают риск возврата заболевания персистирующая ВПЧ-инфекция (56,4 %), положительный край резекции (47,6 %), наличие поражения в соскобе цервикального канала (40,7 %), поражение крипт (28,6 %),

возраст пациентки более 37 лет (52,4 %), начало половой жизни ранее 20 лет (40,2 %), перенесенная новая коронавирусная инфекция (88,9 %), отсутствие вакцинации против ВПЧ-инфекции (70,2 %), а также повторное инфицирование (42,9 %) после хирургического лечения.

Неудача в лечении HSIL требует повторного хирургического вмешательства, что способствует изменению архитектоники и укорочению шейки матки, а впоследствии увеличивает риск акушерских и перинатальных осложнений. Более половины пациенток (59 %) подверглись повторному хирургическому лечению по поводу рецидивов в первые два года наблюдения, однако остальным 41 % женщин повторное эксцизионное лечение было проведено в течение 3–7 лет, что показывает целесообразность не только длительного наблюдения пациенток с HSIL, но и поиска дополнительных методов снижения факторов риска развития рецидивных форм HSIL.

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ, ЛЕЧЕНИЯ И НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК ПРОСПЕКТИВНОЙ ГРУППЫ

В проспективной группе (II группа), состоящей из 60 больных с HSIL, было проведено эксцизионное лечение в следующем объеме: эксцизия (65 %) и конизация шейки матки (35 %). Данная группа пациенток была разделена на две отдельные подгруппы.

IIA подгруппа – 33 пациентки с диагнозом HSIL, которым интраоперационно, после проведенного хирургического лечения, одномоментно проводилась фотодинамическая терапия с местным нанесением фотосенсибилизатора (Рисунок 13А, стрелка указывает на два участка патологического свечения вокруг цервикального канала).

IIB подгруппа – 27 пациенток, которым проводилась флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия впоследствии, при сохранении ВПЧ-инфекции после проведенного эксцизионного лечения (на рисунке 11Б визуализируются участки патологического свечения на 9, 11-12 и 5 часах условного циферблата).

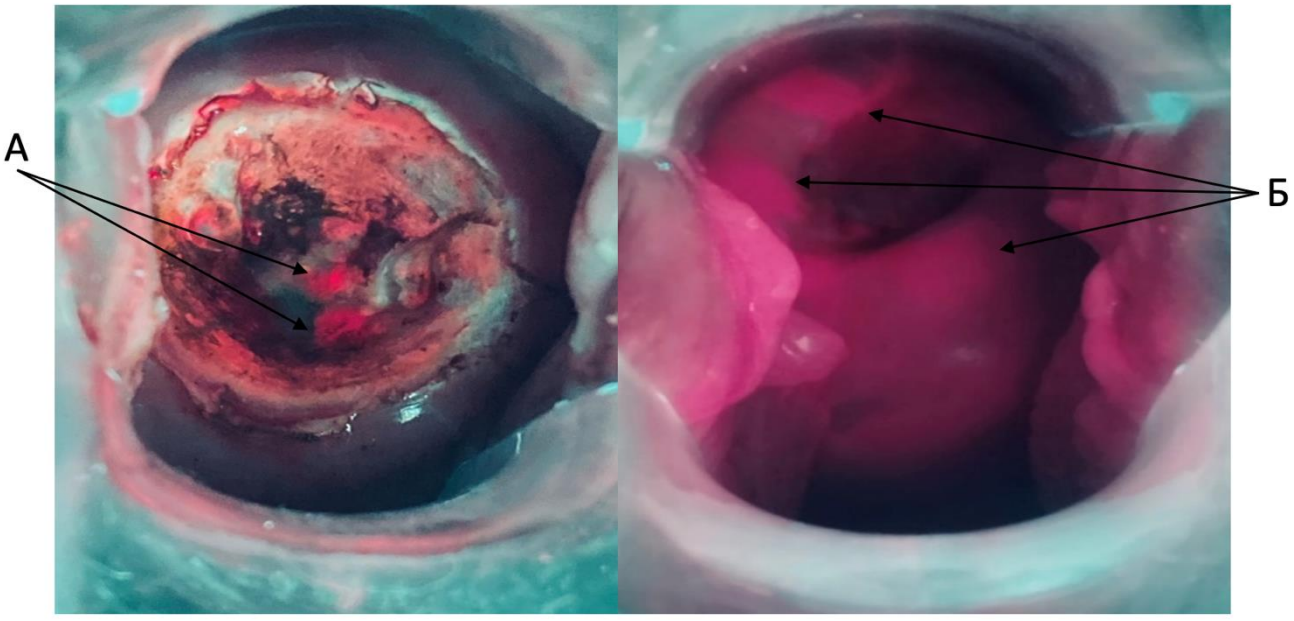


Рисунок 13 — А. Флуоресцентная диагностика после проведенного эксцизионного лечения (интраоперационная ФДТ). Б. Флуоресцентная диагностика перед проведением отсроченной ФДТ

Пациентки были отнесены в разные подгруппы в зависимости от возраста, зоны трансформации, наличия родов в анамнезе, репродуктивных планов, длительности персистенции и уровня вирусной нагрузки ВПЧ ВКР. Предпочтительнее в подгруппу с интраоперационным проведением ФДТ набирались пациентки более молодого возраста, не реализовавшие свою репродуктивную функцию или планирующие беременность, с высокой вирусной нагрузкой, ввиду более органосохраняющего метода лечения.

5.1. Результаты предоперационного обследования

5.1.1. Носительство и персистенция ВПЧ-инфекции

В обеих подгруппах на этапе предоперационного обследования в 100 % случаев определялся ВПЧ ВКР. При диагностировании ВПЧ во IIA подгруппе в 81,8 % (27 из 33) выявлены монотипы ВПЧ-инфекции, в отличии от IIB подгруппы, где монотипы и множественные типы присутствовали примерно в равном количестве – 59,3 % (16 из 27) и 40,7 % (11 из 27). Данные представлены в таблице 22.

Таблица 22 — Распределение пациенток в зависимости от носительства монотипа или множества типов ВПЧ ВКР, n (%)

	IIA (n = 33)	**IIB (n = 27)**	**p**
Монотип ВПЧ-инфекции	27 (81,8 %)	16 (59,3 %)	< 0,05
Множественные типы ВПЧ-инфекции	6 (18,2 %)	11 (40,7 %)	< 0,05

При сравнении двух проспективных подгрупп длительность персистенции ВПЧ-инфекции к моменту включения пациенток в исследование составляла во IIA подгруппе 4,53 ± 2,61 лет, а в IIB подгруппе – 5,85 ± 3,77 лет. Достоверных различий между группами по этому показателю выявлено не было. Распределение типов ВПЧ в двух подгруппах представлено в таблице 23. Необходимо указать, что в данной таблице число генотипов ВПЧ представляет

собой суммарное число вариантов ВПЧ, обнаруженных у одной пациентки при обследовании.

Таблица 23 — Частота встречаемости различных генотипов в проспективных подгруппах

Типы ВПЧ	**IIA (n = 33)**	**IIB (n = 27)**	**Уровень достоверности (p)**
16 тип	**21 (63,6 %)**	**17 (63,0 %)**	0,96
18 тип	**7 (21,2 %)**	**5 (18,5 %)**	0,80
31 тип	**8 (24,4 %)**	**9 (33,3 %)**	0,44
39 тип	1 (3,03 %)	3 (11,1 %)	0,21
45 тип	1 (3,0 %)	-	
59 тип	1 (3,0 %)	2 (7,4 %)	0,44
33 тип	3 (9,3 %)	**5 (18,5 %)**	0,29
35 тип	2 (6,1 %)	-	
68 тип	2 (6,1 %)	2 (7,41 %)	0,84
56 тип	1 (3,0 %)	**6 (22,2 %)**	**0,02**
58 тип	1 (3,0 %)	1 (3,7 %)	0,89
52 тип	4 (12,1 %)	4 (14,8 %)	0,76
66 тип	-	4 (14,8 %)	
51 тип	1 (3,0 %)	2 (7,4 %)	0,44

Наиболее распространенным типом ВПЧ во II группе (подгруппы IIA и IIB) в момент предоперационного обследования выступал генотип 16, кроме него наиболее часто встречались генотипы 18, 31, 33, 52 и 56.

Суммарный количественный показатель обнаруженных при предоперационном обследовании различных типов ВПЧ колебался во IIA подгруппе от 2,6 до 9,7 lg копий ДНК/10^5 эпителиальных клеток при его медиане 6,16 lg копий ДНК/10^5 эпителиальных клеток. А во IIB подгруппе – от 1,54 до 6,42 lg копий ДНК/10^5 эпителиальных клеток при медиане 3,98 lg копий ДНК/105 эпителиальных клеток.

5.1.2. Цитологическое исследование

По данным предоперационного цитологического исследования соскоба с шейки матки, у подавляющего большинства пациенток во IIA и IIB подгруппах (78,8 и 88,9 %) было установлено наличие различных вариантов HSIL. Распределение всей выборки пациенток в зависимости от полученных данных цитологического исследования продемонстрировано в таблице 24 и на рисунке 14.

Таблица 24 — Данные цитологического исследования мазков с шейки матки

	Подгруппа IIA (n=33)	**Подгруппа IIB (n=27)**	**Уровень достоверности (p)**
HSIL/CIN II	12 (36,4 %)	6 (22,22 %)	0,23
ASC-H	1 (3,0 %)	12 (44,44 %)	**< 0,001**
HSIL/CIN II-III	5 (15,2 %)	6 (22,22 %)	0,48
HSIL/CIN III	8 (24,2 %)	-	
LSIL/CIN I/HPV	5 (15,2 %)	2 (7,41 %)	0,35
NILM	2 (6,1 %)	1 (3,70 %)	0,68

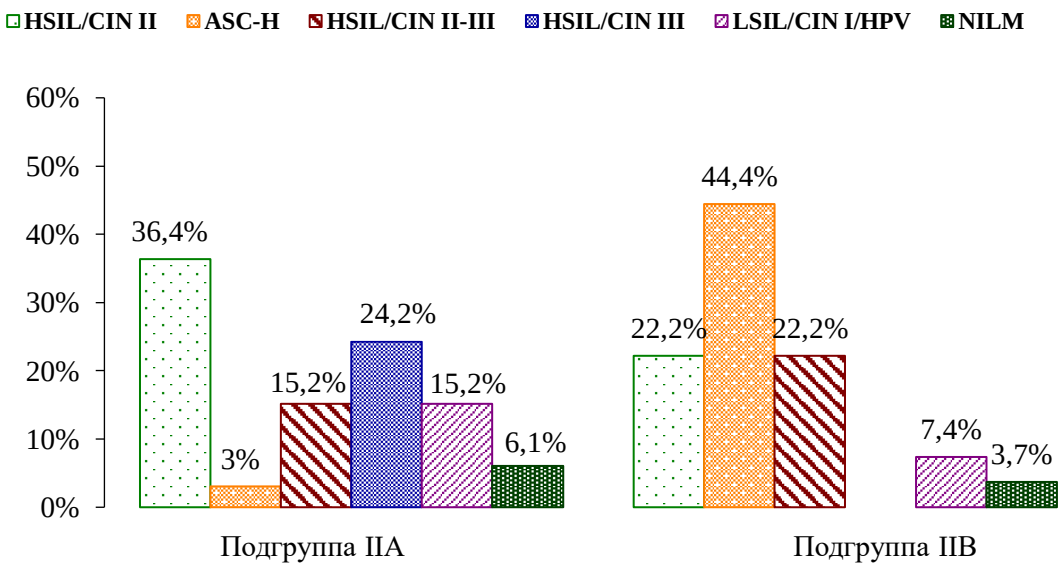


Рисунок 14 — Распределение результатов цитологического исследования мазков с шейки матки IIA и IIB подгрупп

5.1.3. Расширенная кольпоскопия

У всех пациенток проспективной группы при расширенной кольпоскопии были выявлены различные варианты аномальных картин с разной степенью выраженности нарушений. Вследствие того, что в большинстве случаев у одной пациентки имелось нескольких аномальных признаков, суммарная частота всех диагностированных кольпоскопических патологических изменений превышает общее количество пациенток в данных группах (таблица 25).

Таблица 25 — Результаты расширенной кольпоскопии у пациенток проспективных групп

Кольпоскопические признаки			**IIA n, (%)**	**IIB n, (%)**	**p**
Общие положения	Зона трансформации типа I		20 (60,6)	7 (25,9)	> 0,05
	Зона трансформации типа II		10 (30,3)	7 (25,9)	> 0,05
	Зона трансформации типа III		3 (9,1)	13 (48,1)	> 0,05
Аномальные кольпоскопи-ческие картины	Степень I (слабо выраженные изменения)	Тонкий ацетобелый эпителий с неровными нечеткими контурами	5 (15,2)	2 (7,4)	> 0,05
		Нежная пунктация	4 (12,1)	4 (14,8)	> 0,05
		Нежная мозаика	7 (21,2)	2 (7,4)	> 0,05
	Степень II (выраженные поражения)	Плотный ацетобелый эпителий с четкими контурами	30 (90,9)	24 (88,9)	> 0,05
		Ацетобелый плотный ободок вокруг открытых желез	28 (84,8)	20 (74,1)	> 0,05
		Грубая мозаика	27 (81,8)	18 (66,7)	> 0,05
		Грубая пунктация	26 (78,8)	22 (81,5)	> 0,05
		Внутри поражения – контуры более плотного ацетобелого участка	12 (36,4)	5 (18,5)	> 0,05
		Приподнятые края	1 (3,0)	-	
	Неспецифические признаки	Лейкоплакия	5 (15,2)	2 (7,4)	> 0,05
		Иоднегативная зона	29 (87,9)	10 (37,3)	> 0,05
Подозрение на инвазию		Атипичные сосуды	-	-	
Другие варианты кольпоскопической картины		Полиповидные образования цервикального канала	-	-	
		Кондиломы	2 (6,1)	1 (3,7)	> 0,05
		Воспаление	31 (90,9)	20 (74,2)	> 0,05

5.2. Виды оперативного лечения и результаты послеоперационного патоморфологического исследования

В подгруппах IIA и IIB петлевое иссечение шейки матки выполнено у 21 (63,64 %) и 18 (66,67 %) пациенток соответственно, конизация – у 12 (36,36 %) и 9 (33,33 %). В таблице 26 представлена структурная схема хирургических вмешательств, проведенных в этих группах.

Таблица 26 — Частота применения различных вариантов эксцизионного лечения в проспективных подгруппах

Хирургическое лечение	**IIA (n = 33)**	**IIB (n = 27)**	**Уровень достоверности (p)**
Эксцизия	21 (63,64 %)	18 (66,67 %)	0,81
Конизация	12 (36,36 %)	9 (33,33 %)	0,81

Пациенткам IIA подгруппы одномоментно проводилась фотодинамическая терапия с местным нанесением фотосенсибилизатора на основе хлорина Е6 с последующим контрольным обследованием через 1, 3, 6, 9, 12, 18 и 24 месяца.

Все пациентки IIB подгруппы являлись ВПЧ-позитивными после эксцизионных манипуляций и получали ФДТ спустя некоторое время, с противовирусной целью. В среднем, ФДТ во IIB подгруппе проводилась через 2,77 ± 1,18 месяцев после эксцизионного лечения. При генотипировании ВПЧ после хирургического лечения в данной группе персистировали вирусы следующих типов: 16, 18, 31, 33, 39, 56, 51, 52, 58, 66.

По результатам гистологического заключения после хирургического лечения во IIA подгруппе получены следующие результаты: HSIL/CIN II у 10 пациенток (32,3 %), HSIL/CIN II-III у 9 женщин (29 %) и HSIL/CIN III – у 12 (38,7 %). Во IIB подгруппе больше половины гистологических заключений пришлось на HSIL/CIN III – 51,9 % (14 из 27), остальные разделились между HSIL/CIN II – 33,3 % (9 из 27) и 14,8 % (4 из 27) соответственно (таблица 27).

Таблица 27 — Данные послеоперационного гистологического исследования у пациенток проспективных групп

Гистологическое заключение	**IIA (n = 33)**	**IIB (n = 27)**	**Уровень достоверности (p)**
HSIL/CIN II	10 (32,26 %)	9 (33,33 %)	0,80
HSIL/CIN II-III	9 (29,03 %)	4 (14,81 %)	0,24
HSIL/CIN III	12 (38,71 %)	14 (51,85 %)	0,23

При наличии в срезах шейки матки, окрашенных гематоксилином и эозином, сомнительных признаков HSIL, проводили дополнительное иммуногистохимическое исследование с антителами к p16 (маркеру высокоонкогенных генотипов ВПЧ и HSIL) и Ki-67 (маркеру пролиферации, выявляющему клетки, находящиеся в процессе деления). Во IIA и IIB подгруппах иммуногистохимическое исследование было проведено у 14 (42,4 %) и 15 (55,6%) пациенток соответственно. В результате у всех пациенток (100 %) тесты на экспрессию p16 и Ki-67 оказались положительными, что достоверно подтверждало диагноз HSIL.

Во IIA подгруппе по данным послеоперационного патоморфологического исследования положительный край резекции шейки матки был отмечен у 3 (9,68 %) пациенток, а отрицательный – у 30 (90,9 %). Во IIB подгруппе доля операций с положительным краем резекции составила 11,1% (3 из 27).

Все данные о статусе хирургического края, поражении эндоцервикальных крипт неопластическим процессом, а также данные ИГХ среди пациенток проспективной группы представлены в таблице 28.

Таблица 28 — Состояние хирургического края и эндоцервикальных крипт у пациенток проспективных подгрупп

Показатель	IIA (n = 33)	IIB (n = 27)	Уровень достоверности (p)
Статус хирургического края			
отрицательный	30 (90,9 %)	24 (88,9 %)	0,80
положительный	3 (9,68 %)	3 (11,1 %)	
Данные ИГХ			
p16 +	14 (42,4 %)	15 (55,6 %)	0,31
Ki67 +	14 (42,4 %)	15 (55,6 %)	
Поражение эндоцервикальных крипт			
Да	15 (45,5 %)	14 (51,9 %)	0,62
Нет	18 (54,5 %)	13 (48,1 %)	
Поражение эндоцервикса			
Да	4 (12,1 %)	5 (18,5 %)	0,23
Нет	29 (87,9 %)	22 (81,5 %)	

Клинический пример 3. Пациентка К., 29 лет. Из анамнеза известно, что менструация с 13 лет по 3 дня, через 28 дней – регулярная, умеренная, безболезненная. Начало половой жизни с 17 лет. Беременностей – 2, роды – 2. Планирует беременность. В течение 9 лет является носителем ВПЧ ВКР 18-го типа, проводилась ДЭК шейки матки по месту жительства. Далее пациентка не наблюдалась, не обследовалась.

При диспансеризации мазок на онкоцитологию – HSIL/ASC-H. ПЦР на ВПЧ ВКР: выявлен 18 тип, вирусная нагрузка не определялась. При проведении расширенной кольпоскопии: ЗТ 3 типа. Аномальная кольпоскопическая картина (плотный АБЭ, грубая мозаика, грубая пунктация, ЙНЗ) (Рисунки 15.1 и 15.2).

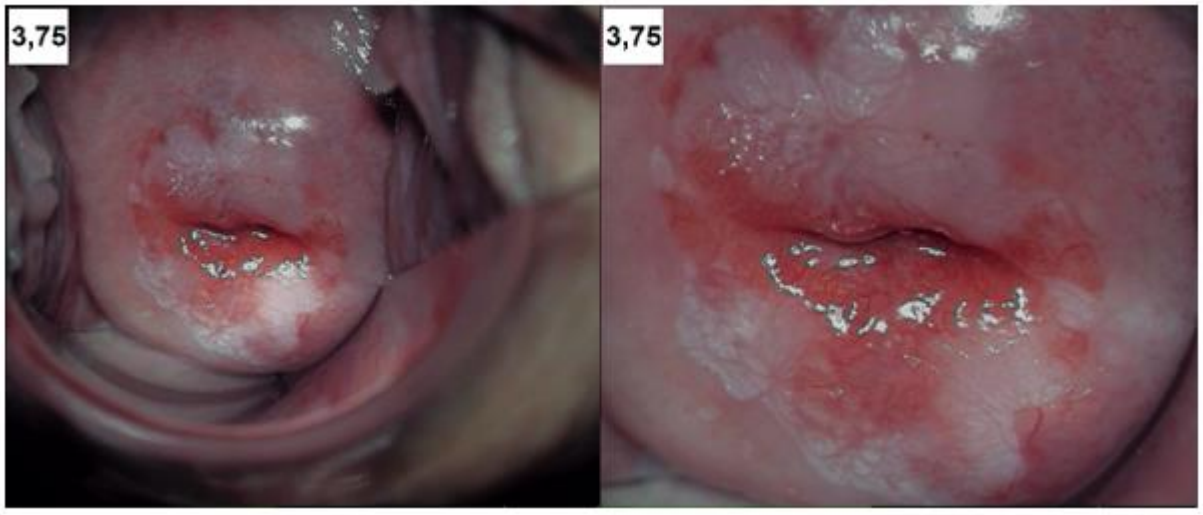


Рисунок 15.1 — Расширенная кольпоскопия. Проба с 3 % уксусной кислотой – плотный АБЭ, грубая мозаика, грубая пунктация

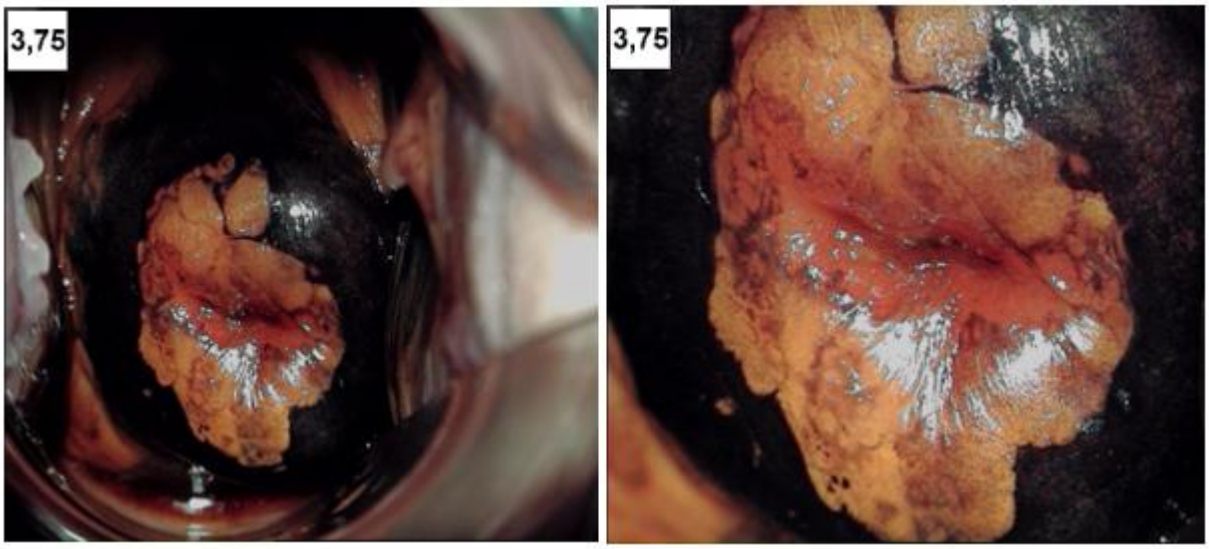


Рисунок 15.2 — Расширенная кольпоскопия. Проба Шиллера – циркулярная йод-негативная зона

После проведенной биопсии шейки матки верифицирован диагноз HSIL/CIN III. Учитывая длительную персистенцию ВПЧ ВКР и планирование беременности, пациентке проведена конизация шейки матки с выскабливанием цервикального канала и одномоментно флуоресцентная диагностика с последующей ФДТ с производным хлорина Е6 (Рисунок 16).

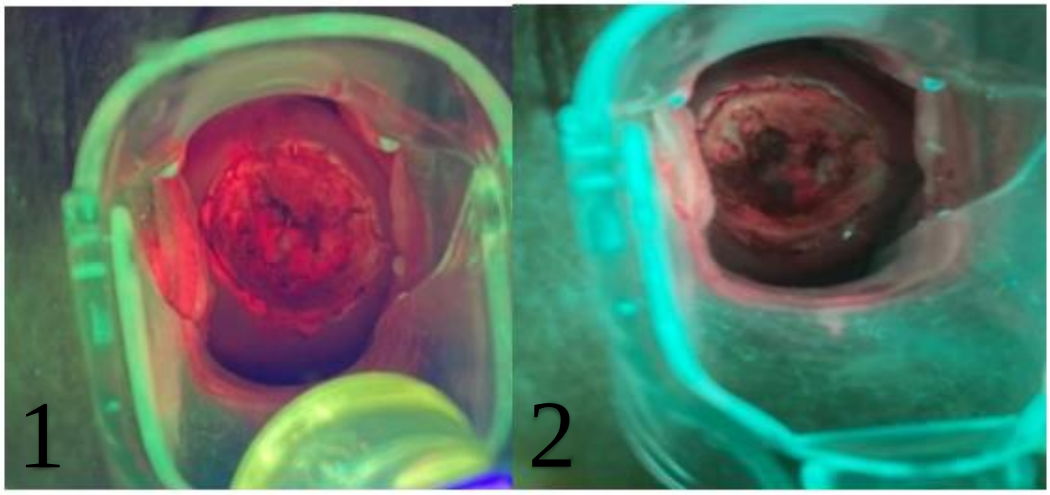


Рисунок 16 — 1. Флуоресцентная диагностика перед проведением ФДТ – яркое патологическое свечение вокруг цервикального канала, а также на 6-9, 11-12 часов условного циферблата по краям раны. 2. Контрольная флуоресцентная диагностика после проведения ФДТ – отсутствие патологического свечения

Гистологическое заключение: в биоптате шейки матки два ее фрагмента (1 х 0,5 х 0,3 см и 1 х 0,7 х 0,3 см), один из них покрыт многослойным плоским эпителием с паракератозом, нарушением созревания клеток на всю толщу эпителиального пласта, полиморфизмом ядер, что соответствует HSIL, CIN 3 (p16+, Ki67+) (рисунок 17).

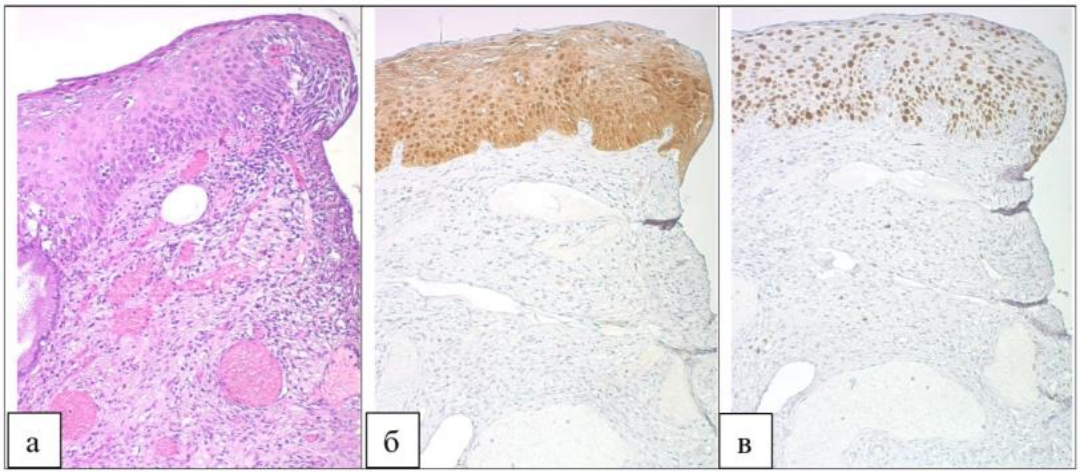


Рисунок 17 — HSIL/CIN3 во влагалищном крае биоптата шейки матки: *а* – нарушение созревания клеток на всю толщу многослойного плоского эпителия: полиморфизм ядер, митозы в средней трети эпителиального пласта и койлоциты в верхней трети; окраска гематоксилином и эозином; б – иммуногистохимическая реакция с антителами к p16: диффузная позитивная реакция с цитоплазматическим и ядерным окрашиванием на всю толщу эпителия; в – иммуногистохимическая реакция с антителами к Ki67: ядерное окрашивание во всех слоях эпителия. х100.

В течение 18 месяцев наблюдения в мазках на онкоцитологию – NILM. ВПЧ ВКР не обнаружен. При кольпоскопическом контроле аномальных картин нет (Рисунок 18).

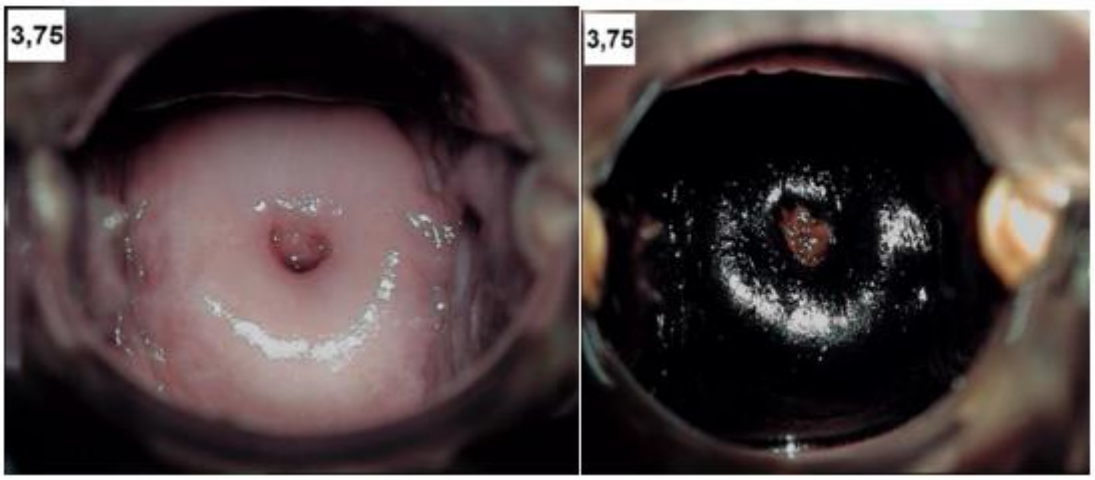


Рисунок 18 — Нормальная кольпоскопическая картина. Состояние после лечения

5.3. Результаты послеоперационного наблюдения

После оперативного лечения среди пациенток IIA подгруппы имело место как персистирование имевшихся типов, так и инфицирование новыми генотипами ВПЧ в течение 6 месяцев. Через 1 и 3 месяца после эксцизионного лечения при генотипировании чаще всего сохранялись ВПЧ 16-го, 68-го и 52-го типов.

Через 3 месяца после оперативного лечения ВПЧ ВКР обнаружен у 2 пациенток, данный результат анализа расценен как персистирование ВПЧ-инфекции, новое инфицирование не выявлялось. В дальнейшем применение у таких пациенток с положительным ВПЧ-статусом суппозиториев на основе дииндолилметана, таблетированных препаратов Инозин Пранобекса привело к существенному снижению частоты персистирования ВПЧ. Через 6 месяцев доля ВПЧ-позитивных пациенток составила всего 3,0 % (1 из 33). Повторная фотодинамическая терапия в данной группе не проводилась ввиду отсутствия показаний.

Через 9 и 12 месяцев ВПЧ ВКР не определялся ни у одной пациентки IIA подгруппы. Выявление у одной пациентки ВПЧ 16-го типа через 18 месяцев

наблюдения расценено как новое инфицирование вирусом. Послеоперационная динамика показателей частоты поражения и встречаемости различных персистирующих типов ВПЧ показана в таблице 29.

Таблица 29 — Персистирование ВПЧ после лечения во IIA подгруппе, n (%)

Генотипы	**До лечения**	**Через 1 месяц**	**Через 3 месяца**	**Через 6 месяцев**	**Через 9 месяцев**	**Через 12 месяцев**	**Через 18 месяцев**	**Через 24 месяца**
16 тип	21 (63,6%)	1 (3,0%)	1 (3,0%)	1 (3,0%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (3,0%)	1 (3,0%)
18 тип	7 (21,2%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
31 тип	8 (24,4%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (3,0%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
39 тип	1 (3,0%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
45 тип	1 (3,0%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
59 тип	1 (3,0%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
33 тип	3 (9,3%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
35 тип	2 (6,1%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
68 тип	2 (6,1%)	2 (6,1%)	2 (6,1%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
56 тип	1 (3,0%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
58 тип	1 (3,0%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
52 тип	4 (12,1%)	1 (3,0%)	1 (3,0%)	1 (3,0%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
66 тип	-	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (3,0%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
51 тип	1 (3,0%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Всего пациенток	**33 (100 %)**	**2 (6,1 %)**	**2 (6,1 %)**	**1 (3,0 %)**	**0 (0,00 %)**	**0 (0,00 %)**	**1 (3,0 %)**	**1 (3,0 %)**

Во IIB подгруппе у всех пациенток через 1 месяц после эксцизионного лечения определялся ВПЧ, что являлось критерием для включения в данную подгруппу. Далее в отсроченном режиме проводилась ФД-диагностика и ФДТ.

При последующем наблюдении во IIB подгруппе через 3 месяца ВПЧ-инфекция была выявлена у 11 пациенток, доля таких женщин составила 40,7 %. При этом у всех 11 пациенток отмечалась персистенция вируса, нового инфицирования не было. Аналогично IIA группе, дальнейшее применение суппозиториев дииндолилметана и таблетированных препаратов Инозин Пранобекса у ВПЧ-положительных женщин привело к существенному снижению частоты персистирования ВПЧ. Через 9 и 12 месяцев в данной проспективной

подгруппе у 2 пациенток обнаружен папилломавирус, что составило 7,4 % (таблица 30). Один случай расценен как персистирование ВПЧ 31-го типа, у второй пациентки обнаружено новое инфицирование ВПЧ 45-м типом.

Таблица 30 — Персистирование ВПЧ после лечения в IIB группе, n (%)

Генотипы	**До лечения**	**Через 1 месяц**	**Через 3 месяца**	**Через 6 месяцев**	**Через 9 месяцев**	**Через 12 месяцев**	**Через 18 месяцев**	**Через 24 месяца**
16 тип	17 (63,0%)	6 (22,2%)	6 (22,2%)	3 (11,1%)	2 (7,4%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
18 тип	5 (18,5%)	3 (11,1%)	0 (0,00%)	1 (3,7%)	1 (3,7%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
31 тип	9 (33,3%)	8 (29,6%)	1 (3,7%)	0 (0,00%)	1 (3,7%)	1 (3,7%)	1 (3,7%)	1 (3,7%)
39 тип	3 (11,1%)	1 (3,7%)	1 (3,7%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
45 тип	0(0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (3,7%)	1 (3,7%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
59 тип	2 (7,4%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
33 тип	5 (18,5%)	1 (3,7%)	1 (3,7%)	1 (3,7%)	1 (3,7%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
35 тип	0(0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
68 тип	2 (7,41%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
56 тип	6 (22,2%)	4 (14,8%)	1 (3,7%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
58 тип	1 (3,7%)	1 (3,7%)	1 (3,7%)	1 (3,7%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
52 тип	4 (14,8%)	3(11,1%)	2 (7,4%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
66 тип	4 (14,8%)	1 (3,7%)	1 (3,7%)	1 (3,7%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
51 тип	2 (7,4%)	2 (7,4%)	2 (7,4%)	2 (7,4%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Всего пациенток	**27 (100%)**	**27 (100%)**	**11(40,7%)**	**5 (18,5%)**	**3 (11,1%)**	**2 (7,4%)**	**1 (3,7%)**	**1 (3,7%)**

По данным цитологического наблюдения во IIA подгруппе через 3 месяца после вмешательства нормальная онкоцитология была определена у 90,9 % пациенток (30 из 33), у остальных 3 пациенток – LSIL, что составило 9,1 %. При дальнейшем наблюдении и использовании антипролиферативного (препараты дииндолилметана) и иммуностимулирущего лечения к 12 месяцу наблюдения у всех пациенток IIA подгруппы отсутствовали патологические изменения в области шейки матки по данным цитологического исследования, то есть у всех был NILM. Через 18 месяцев наблюдения у одной женщины цитологическое заключение показало HSIL/CIN II, что было расценено как рецидив заболевания и потребовало повторного хирургического лечения. Динамика цитологических показателей в данной группе показана в таблице 31. Остаточные поражения после лечения диагностированы не были.

Таблица 31 — Послеоперационная динамика показателей цитологического исследования IIA группы, n (%)

Подгруппа IIA (n=33)							
	До лечения	**Через 3 месяца**	**Через 6 месяцев**	**Через 9 месяцев**	**Через 12 месяцев**	**Через 18 месяцев**	**Через 24 месяца**
HSIL/CIN II	12 (36,4 %)	-	-	-	-	1 (3 %)	-
ASC-H	1 (3,0 %)	-	-	-	-	-	-
HSIL/CIN II-III	5 (15,2 %)	-	-	-	-	-	-
HSIL/CIN III	8 (24,2 %)	-	-	-	-	-	-
LSIL/CIN I/HPV	5 (15,2 %)	3 (9,1 %)	-	-	-	-	-
NILM	2 (6,1 %)	30 (90,9 %)	33 (100 %)	33 (100 %)	33 (100 %)	32 (97 %)	33 (100 %)

При цитологическом наблюдении IIB подгруппы в 70,4 % наблюдений (19 из 27) мазок был без атипических клеток, у 5 пациенток (18,5 %) – LSIL, у 3 (11,1 %) – HSIL. В течение первых 6 месяцев 1 пациентке с цитологическим HSIL

была проведена повторная ФДТ, 1 пациентке выполнена экстирпация матки в связи с сочетанной патологией – множественная миома матки с симптомом роста, гиперплазия эндометрия в сочетании с продолженным ростом HSIL. Через 9 месяцев 1 пациентка осталась с цитологическим HSIL, что потребовало проведения реконизации шейки матки. Гистологические заключения после экстирпации матки и после повторной конизации у 2 пациенток IIB подгруппы подтвердили наличие остаточного поражения – HSIL.

Рецидивы в данной группе были выявлены у 1ой пациентки через 24 месяца, что также потребовало повторного эксцизионного лечения. Полная динамика цитологических исследований IIB группы представлена в таблице 32.

Таблица 32 — Послеоперационная динамика показателей цитологического исследования IIB группы, n (%)

Подгруппа IIB (n = 27)							
	До лечения	**Через 3 месяца**	**Через 6 месяцев**	**Через 9 месяцев**	**Через 12 месяцев**	**Через 18 месяцев**	**Через 24 месяца**
HSIL/CIN II	6 (22,22%)	-	-	-	-	-	
ASC-H	12 (44,44%)	-	-	-	-	-	
HSIL/CIN II-III	6 (22,22%)	2 (7,4 %)	-	1 (3,7 %)	-	-	1 (3,7 %)
HSIL/CIN III	-	1 (3,7 %)	-	-	-	-	
LSIL/CIN I/HPV	2 (7,41 %)	5 (18,5 %)	2 (7,4 %)	-	-	-	
NILM	1 (3,70 %)	19 (70,4 %)	25 (92,6 %)	26 (96,3 %)	27 (100 %)	27 (100 %)	26 (96,3 %)

При динамическом наблюдении пациенток IIA подгруппы после эксцизионного лечения остаточных поражений HSIL не наблюдалось. У 3 % (1 из 33) женщин подгруппы IIA диагностирован рецидив заболевания. Рецидивные формы CIN чаще встречались при персистенции ВПЧ 16-го типа (таблица 33).

Таблица 33 — Частота встречаемости рецидива заболевания в зависимости от типа ВПЧ (IIA подгруппа)

ВПЧ до лечения (тип и количество)		**ВПЧ через 1 месяц**	**Рецидивы (n)**
16 тип	**21 (63,6 %)**	**1 (3,0 %)**	**1 (3,0 %)**
18 тип	**7 (21,2 %)**	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
31 тип	**8 (24,4 %)**	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
39 тип	1 (3,03 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
45 тип	1 (3,0 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
59 тип	1 (3,0 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
33 тип	3 (9,3 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
35 тип	2 (6,1 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
68 тип	2 (6,1 %)	2 (6,1 %)	0 (0,00 %)
56 тип	1 (3,0 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
58 тип	1 (3,0 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
52 тип	4 (12,1 %)	1 (3,0 %)	0 (0,00 %)
66 тип	-	-	-
51 тип	1 (3,0 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)

При динамическом наблюдении женщин подгруппы IIB у 3 пациенток (11,1 %) были диагностированы остаточные поражения HSIL. Рецидивы заболевания отмечены у 1-ой пациентки (4 %). Остаточные поражения выявлялись у женщин с персистенцией ВПЧ 16-го, 33-го и 31-го типа. Рецидивные формы были ассоциированы с персистенцией ВПЧ 16-го типа (таблица 34).

Таблица 34 — Частота встречаемости остаточных поражений и рецидива заболевания в зависимости от типа ВПЧ (IIB подгруппа)

ВПЧ до лечения (тип / количество)		**ВПЧ через 1 месяц**	**Остаточные поражения (n)**	**Рецидивы (n)**
16 тип	**17 (63,0 %)**	6 (22,2 %)	**1 (4%)**	**1 (4%)**
18 тип	**5 (18,5 %)**	3 (11,1 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
31 тип	**9 (33,3 %)**	8 (29,6 %)	**1 (4%)**	0 (0,00 %)
39 тип	3 (11,1 %)	1 (4%)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
45 тип	-	-	-	-
59 тип	2 (7,4 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
33 тип	**5 (18,5 %)**	1 (4%)	**1 (4%)**	0 (0,00 %)
35 тип	-	-	-	-
68 тип	2 (7,41 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
56 тип	**6 (22,2 %)**	4 (14,8 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
58 тип	1 (4%)	1 (4%)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
52 тип	4 (14,8 %)	3 (11,1 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
66 тип	4 (14,8 %)	1 (4%)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
51 тип	2 (7,4 %)	2 (7,4 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)

Результаты послеоперационного наблюдения двух проспективных подгрупп свидетельствуют о том, что проведение ФДТ одномоментно с эксцизионным лечением оказывает заметное влияние на уменьшение персистенции ВПЧ, снижение риска остаточных поражений, а в дальнейшем и на снижение риска рецидивов HSIL.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

До сих пор продолжается поиск и изучение возможностей различных подходов к снижению рецидивов цервикальных интраэпителиальных неоплазий после эксцизионного лечения. В этой связи перспективным направлением представляется использование в лечении HSIL сочетания эксцизионного метода с интраоперационным проведением фотодинамической терапии. Применение ФДТ показало высокую эффективность в отношении элиминации ВПЧ-инфекции после хирургического лечения, а также в отношении профилактики развития рецидивов CIN у пациенток с положительным краем резекции, поражением крипт, а также с наличием патологического диспластического эпителия в цервикальном канале по результатам гистологического исследования [64, 65, 108, 109, 114, 119, 142, 176].

В мировой литературе представлены немногочисленные публикации (M. Choi 2013 г., Е. В. Гребенкина 2014 г., W. Zhang 2018 г., Н. П. Лапочкина 2022 г.), посвященные оценке комбинированного метода лечения HSIL (эксцизионное лечение с ФДТ) и его влиянию на снижение риска развития рецидивных форм после проведенного лечения, а также иррадикацию ВПЧ-инфекции.

С учетом малого числа исследований по данному вопросу, актуальным представляется продолжение дальнейших работ в этом направлении. В связи с этим нами было проведено собственное исследование, что предполагало сравнение двух групп пациенток в зависимости от проведения ФДТ после эксцизионного лечения (проспективная группа), либо отсутствия применения ФДТ (ретроспективная группа). Также проспективная группа была разделена на две подгруппы в зависимости от времени проведения ФДТ, с целью определения более эффективных сроков применения данной методики: интраоперационно сразу после эксцизии (подгруппа IIA) или отсрочено (подгруппа IIB).

Сравнение пациенток всех групп по критериям клинико-анамнестических характеристик показало, что по всем показателям они были сопоставимы.

В ретроспективной группе средний возраст пациенток составил 35,35 ± 7,64 года. Во IIA и IIB подгруппах средний возраст женщин был 29,00 ± 6,60 года и 34,48 ± 9,88 года соответственно. При сравнении данных групп по возрасту статистически значимых различий между ними по не выявлено (p_1, p_2, p_3 >0,05[4]). (рисунок 19).

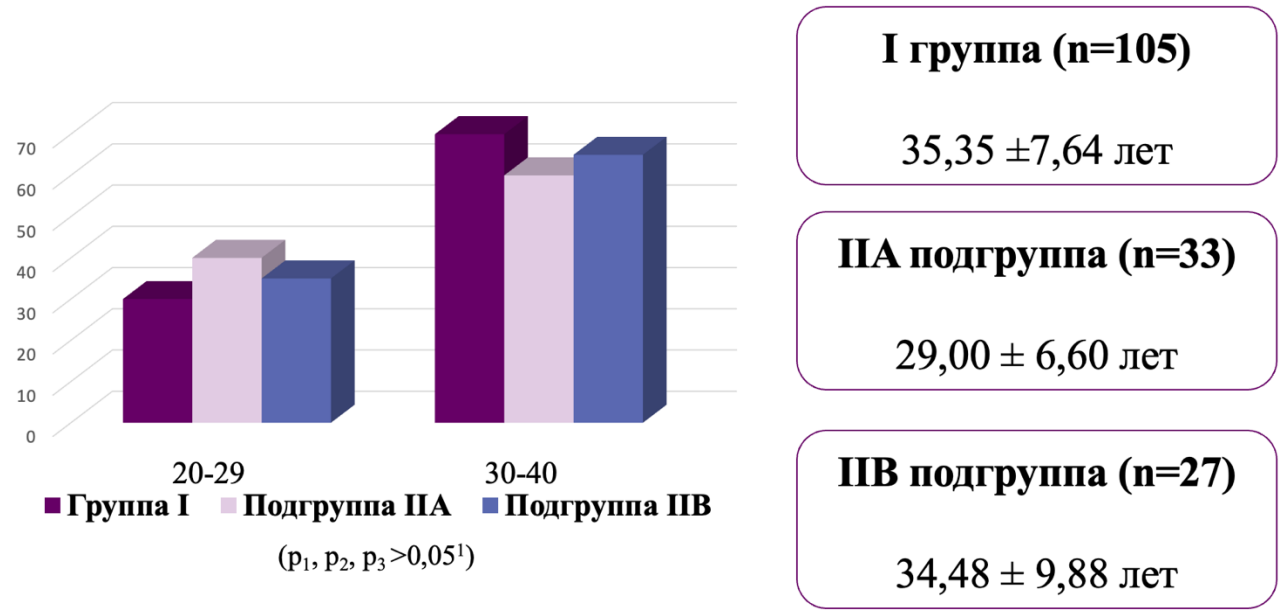


Рисунок 19 — Возраст пациенток исследуемых групп

При изучении соматического состояния женщин в I группе у 55 (52,4 %) пациенток было выявлено наличие какого-либо сопутствующего заболевания негинекологического профиля, во IIA подгруппе – у 23 женщин (69,7 %) и в IIB подгруппе – у 17 (63 %). Превалировали заболевания органов зрения, доброкачественные образования молочной железы, щитовидной железы, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, мочевыводящих путей, ЛОР-органов, заболевания вен. Достоверных различий между группами по этому показателю не было установлено (p_1, p_2, p_3 >0,05[4]) (рисунок 20).

[4]p_1 - сравнение I группы и IIA подгруппы, p_2- сравнение I группы и IIB подгруппы, p_3 - сравнение IIA подгруппы и IIB подгруппы

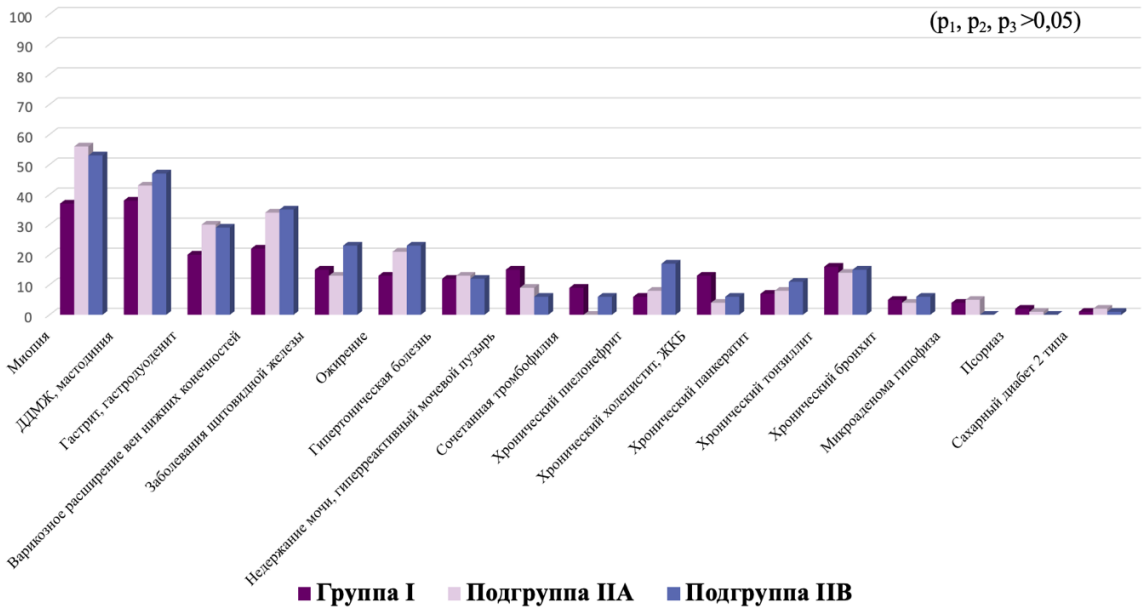


Рисунок 20 — Сопутствующие экстрагенитальные заболевания

Гинекологические заболевания, диагностированные как сопутствующие, также были выявлены у 69 пациенток ретроспективной группы – в основном эндометриоз, миома матки, бесплодие, что сопоставимо в процентном соотношении с сопутствующей гинекологической патологией проспективных подгрупп – 75,8 и 63,9 % соответственно. По данному показателю эти группы не имели статистически значимых различий между собой (p_1, p_2, p_3 >0,05[5]) (рисунок 21).

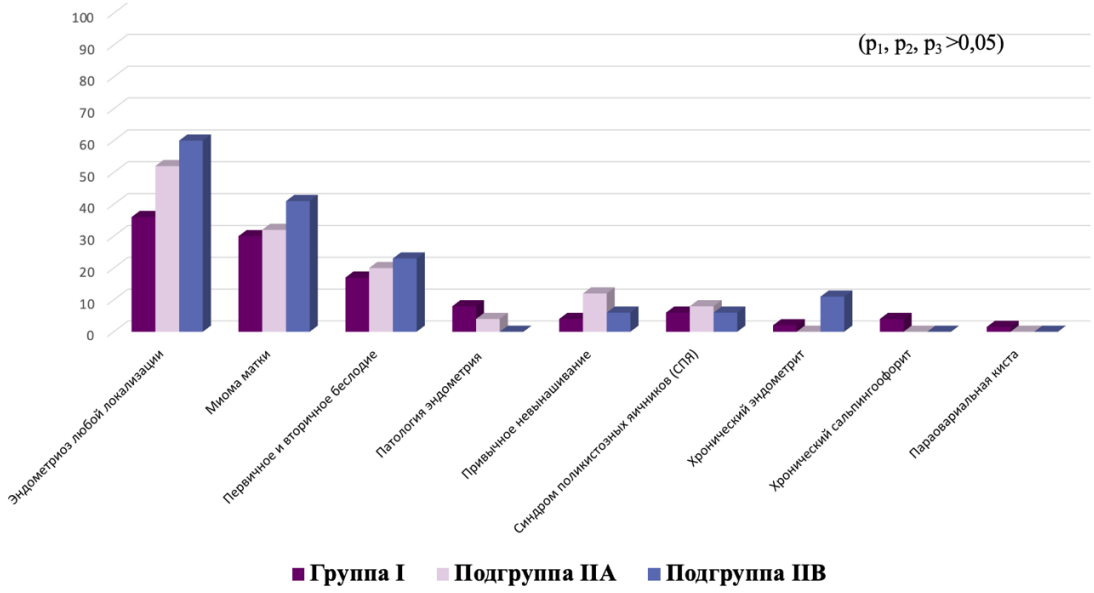


Рисунок 21 — Сопутствующие гинекологические заболевания

[5]p_1 - сравнение I группы и IIA подгруппы, p_2- сравнение I группы и IIB подгруппы, p_3 - сравнение IIA подгруппы и IIB подгруппы

Одной из причин, по которым ВПЧ-инфекция персистирует, повышая высокий риск развития цервикальных плоскоклеточных интраэпителиальных поражений, является иммунитет женщины [154]. Наличие экстрагенитальных хронических воспалительных заболеваний, гормональной патологии, воспалительных заболеваний органов малого таза, выступают в качестве маркеров ослабленного системного иммунитета у пациенток. Поэтому лица с иммуносупрессией, обусловленной очагами хронической инфекции, абсолютным или относительным нарушением гормонального фона подвергаются повышенному риску ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки по сравнению со здоровыми, что подтверждает наше исследование. Однако мы не исключаем, что высокая частота вышеописанных патологий у женщин с HSIL имеет случайный характер и связана с высокой распространенностью этих заболеваний в популяции.

В большом количестве научных работ показано, что нарушение микробиоценоза влагалища, сопутствующее ИППП, играет роль ко-фактора в персистировании и прогрессировании ВПЧ-инфекции, а также в возникновении CIN [31, 155–158].

В I и II группах (IIA, IIB подгруппа) доля женщин, которые имели нарушения микробиоценоза влагалища и ИППП, составила 96,2 % (101 из 105) и 91,7 % (55 из 60) соответственно. По данному показателю группы I, IIA и IIB между собой не имели статистически значимых различий (p_1, p_2, p_3 >0,05[6]) (Рисунок 22).

[6] p_1 - сравнение I группы и IIA подгруппы, p_2- сравнение I группы и IIB подгруппы, p_3 - сравнение IIA подгруппы и IIB подгруппы

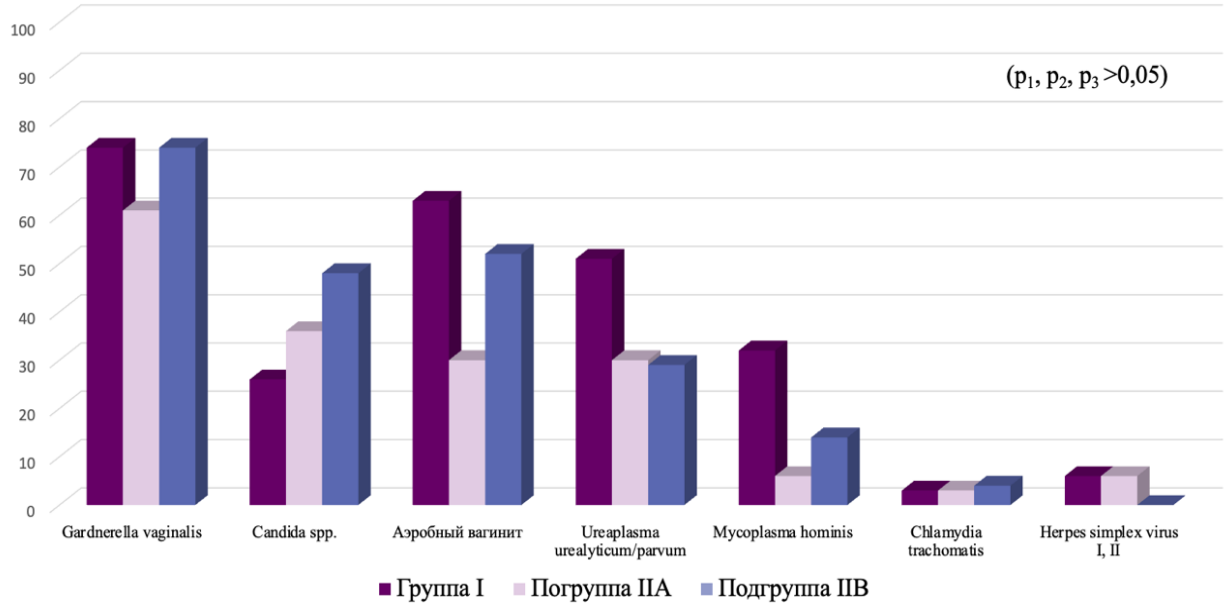


Рисунок 22 — Результаты исследования микробиоценоза влагалища

p_1 - сравнение I группы и IIA подгруппы, p_2- сравнение I группы и IIB подгруппы, p_3 - сравнение IIA подгруппы и IIB подгруппы

При проведении сравнительного анализа менструальной функции пациенток исследуемых групп статистических различий выявлено не было ($p > 0,05$). В I группе средний возраст менархе составил 13,25 ± 1,18 года. Продолжительность менструального цикла была 29,18 ± 5,5 дней, длительность менструации – 5,33 ± 4,49 дня. Менструальный цикл у пациенток к моменту их включения в настоящее исследование носил регулярный характер у 94 (89,5 %) женщин и нерегулярный – у 11 (10,5 %).

Во IIA и IIB подгруппах средний возраст менархе составил 12,5 ± 2,18 и 13,05 ± 2,02 года соответственно. Продолжительность менструального цикла во IIA подгруппе была 30,18 ± 4,5 дня, продолжительность менструального кровотечения – 4,3 ± 5,09 дня, в IIB подгруппе – 29,78 ± 5,5 дня и 5,42 ± 5,39 дня (таблица 35).

Таблица 35 — Оценка менструальной функции у пациенток ретроспективной и проспективной группы, n (%)

Показатель	**I группа (n = 105)**	**II группа**		**Уровень достоверности (p)**
		IIA (n = 33)	**IIB (n = 27)**	
Возраст менархе (год)	13,25±1,18	12,5±2,18	13,05±2,02	p_1, p_2, p_3 >0,05
Длительность менструального цикла (дней)	29,18±5,5	30,18±4,5	29,78±5,5	p_1, p_2, p_3 >0,05
Продолжительность менструального кровотечения (дней)	5,33±4,49	4,3±5,09	5,42±5,39	p_1, p_2, p_3 >0,05
Регулярный менструальный цикл	94 (89,5%)	27 (81,8%)	24 (88,9%)	p_1, p_2, p_3 >0,05
Нерегулярный менструальный цикл	11 (10,5%)	8 (18,2%)	3 (11,1%)	p_1, p_2, p_3 >0,05
Менопауза	-	-	-	

p_1 - сравнение I группы и IIA подгруппы,

p_2- сравнение I группы и IIB подгруппы,

p_3 - сравнение IIA подгруппы и IIB подгруппы

Из потенциальных сопутствующих факторов, необходимых для развития HSIL, большое внимание привлекают факторы, связанные с репродукцией [159, 160-161].

Наши результаты не показали, что наличие большого количества беременностей и родов было связано с более высоким риском развития HSIL, что подтверждается работами Castle P.E. et al. [162]. Это объясняется низким паритетом в исследуемой популяции.

По анамнестическим данным статистически значимых различий между обеими группами по возрасту коитархе не обнаружено (по всем указанным признакам p>0,05).

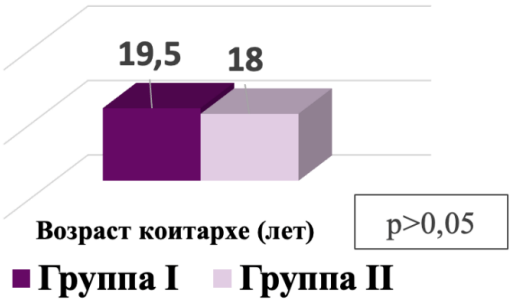


Рисунок 23 — Возраст полового дебюта

Длительное использование комбинированных оральных контрацептивов (КОК), по мнению различных авторов, также является фактором риска предраковых поражений шейки матки и рака шейки матки [25, 163]. Однако, в нашем исследовании мы не обнаружили достоверное связи между использованием КОК и тяжестью предракового поражения, персистированием ПВИ и развития рецидива заболевания, что, по-видимому, связано с низкой приверженностью к длительной контрацепции в популяции Российской Федерации.

На сегодня вопрос о влиянии барьерной контрацепции на развитие предраковых поражений шейки матки остается открытым. В некоторых работах отмечено, что презерватив не является высокоэффективным методом профилактики ВПЧ-инфекции [164]. В других исследованиях показано, что использование презерватива снижает вероятность инфицирования ПВИ [165] и увеличивает скорость регрессии ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки [166]. В нашей работе не обнаружено значимой связи между использованием барьерных методов контрацепции и исходами лечения HSIL.

Не так много исследований, которые оценивают связь между использованием внутриматочной спирали (ВМС) и риском развития HSIL [161], [167], [168]. В нашей работе мы не выявили значимых ассоциаций между HSIL и этим методом контрацепции. Сравнение исследуемых группы по всем методам контрацепции представлено на рисунке 24, достоверных различий не было выявлено (p_1, p_2, p_3 >0,05[7]).

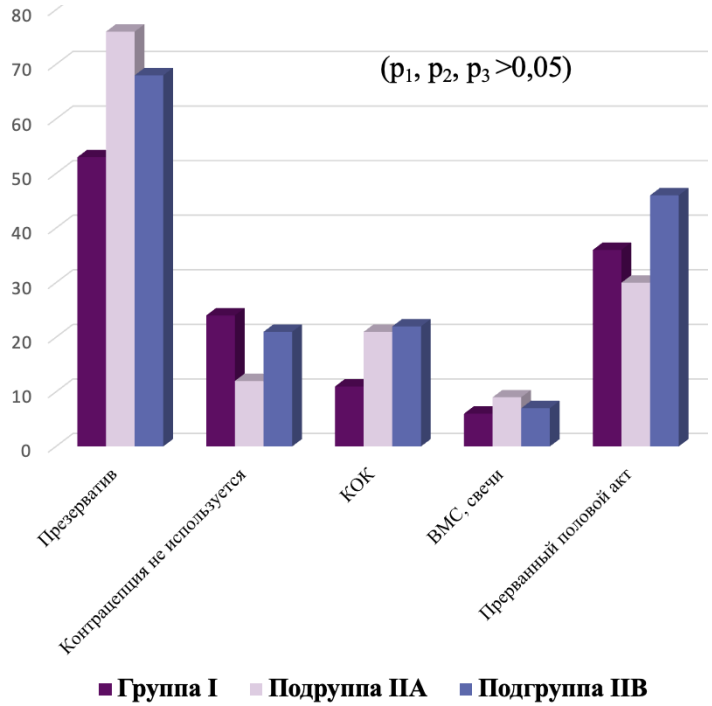


Рисунок 24 — Частота применения различных методов контрацепции

[7]p_1 - сравнение I группы и IIA подгруппы, p_2- сравнение I группы и IIB подгруппы, p_3 - сравнение IIA подгруппы и IIB подгруппы

При анализе репродуктивной функции пациенток I группы, IIA и IIB подгрупп по частоте наступления беременности, родов, выкидышей группы были сопоставимы (p_1, p_2, p_3 >0,05[8]). При сравнении пациенток по наличию абортов в анамнезе, значимым является больший процент в I группе, чем в подгруппы IIB ($p<0,001$) (рисунок 25).

[8]p_1 - сравнение I группы и IIA подгруппы, p_2- сравнение I группы и IIB подгруппы, p_3 - сравнение IIA подгруппы и IIB подгруппы

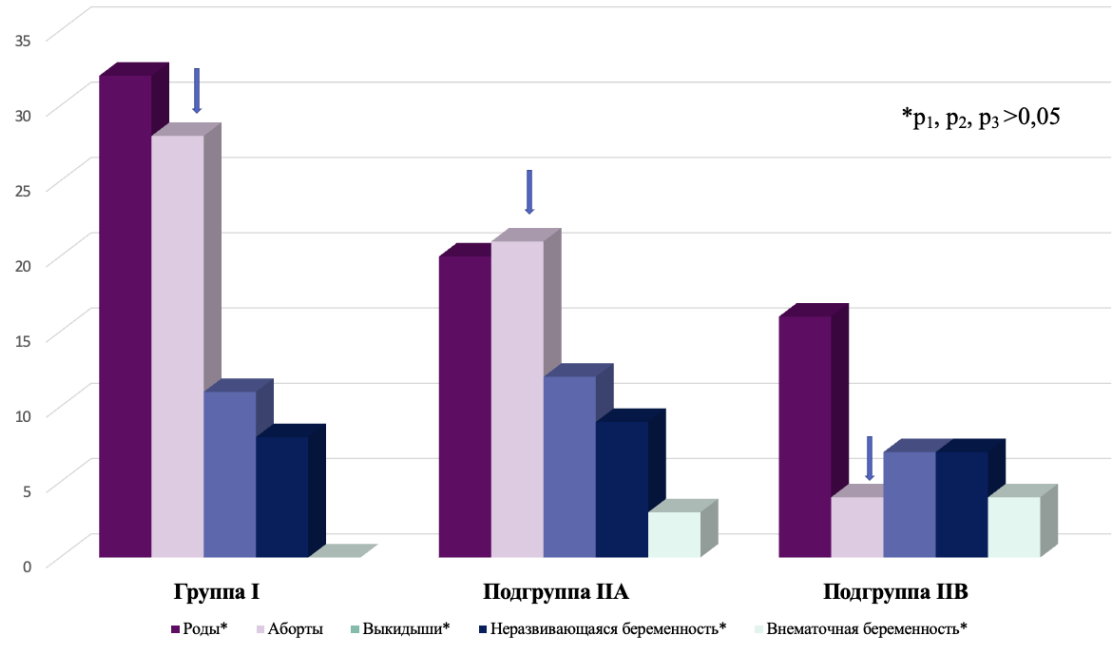
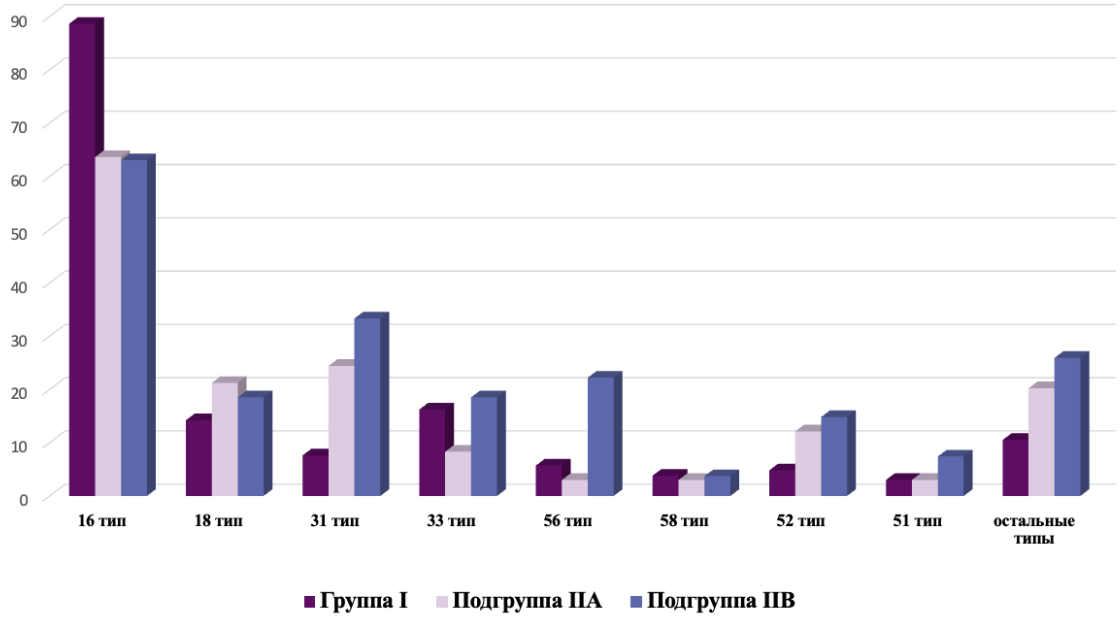


Рисунок 25 — Репродуктивная функция пациенток

*p_1 - сравнение I группы и IIA подгруппы, p_2- сравнение I группы и IIB подгруппы, p_3 - сравнение IIA подгруппы и IIB подгруппы

В нашем исследовании, аналогично другим [13], [169], генотипирование ВПЧ показало значительно более высокое разнообразие ДНК, а также более высокую вирусную нагрузку (>3,98 lg копий ДНК/105 эпителиальных клеток) у пациенток с HSIL, что в свою очередь способствовало персистенции вируса и изменению клеток. При оценке ВПЧ-статуса в I группе частота встречаемости ВПЧ-инфекции до оперативного лечения составила 88,6% (93/105). Во II группе все пациентки до лечения были ВПЧ-позитивными – 100%. Наиболее часто встречались ВПЧ 16-го типа – 63,8% в I группе, 63,6% во IIA подгруппе и 63% во IIB подгруппе. ВПЧ 18-го встречался в 14,3%; 21,2% и 18,5% в I, IIA, IIB группах соответственно. Также достаточно часто выявлялись ВПЧ 31-го и 33-го типов. ВПЧ 31-го типа была диагностирован у 7,6% пациенток I группы, у 24,4% IIA подгруппы и у 33,3% пациенток IIB подгруппы. ВПЧ 33-го типа – у 16,2% женщин I группы и у 18,5% IIB подгруппы. Кроме того, во IIB подгруппе часто встречался ВПЧ 56-го типа (22,2%) – у каждой пятой пациентки.

По частоте встречаемости отдельных генотипов ВПЧ между группами существовали статистически значимые различия, в том числе по монотипам, которые чаще были обнаружены в проспективной группе IIA подгруппе (рисунок 26.1 и рисунок 26.2).



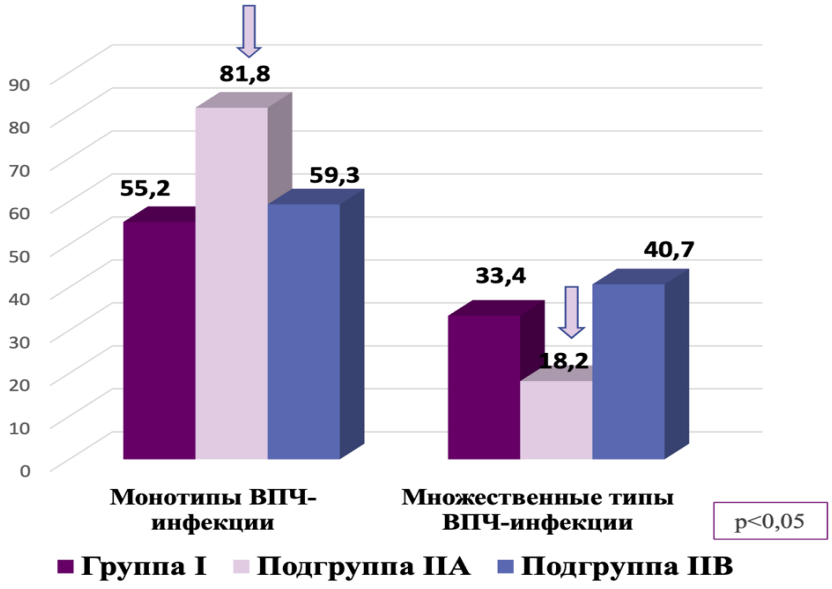


Рисунок 26.1 и 26.2 — Частота встречаемочти различных типов ВПЧ в исследуемых группах

На предоперационном этапе между I и II группами существовали статистически значимые различия по частоте диагностирования различных вариантов результатов цитологического исследования. В подгруппе IIB почти в половине случаев (44,5%) выявлен результат ASC-H (клетки плоского эпителия с атипией неясного значения, не исключающие HSIL). В свою очередь по результатам цитологического исследования в ретроспективной группе чаще всего встречалось заключение – HSIL/CIN III.

Между IIA и IIB подгруппами не установлено достоверных различий по частоте применения различных методик оперативного лечения ($p>0,05$), что продемонстрировано на рисунке 27. Однако, в ретроспективной группе в 70% наблюдений чаще проводилась конизация шейки матки, что является статистически значимым показателем в сравнении с проспективной группой ($p<0,05$). Такое различие объясняется тем, что применение ФДТ в проспективной группе позволяло в ряде случаев выполнить эксцизионное лечение меньшим объёмом, и по возможности отказаться от конизации шейки матки в сторону эксцизии с последующим проведением ФДТ, как более органосохраняющего метода.

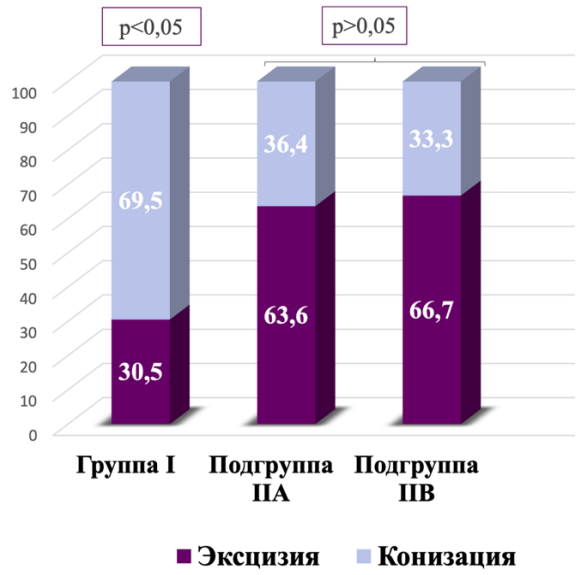


Рисунок 27 — Методы эксцизионного лечения в исследуемых группах

По результатам гистологического заключения после хирургического лечения во IIA подгруппе получены следующие результаты: HSIL/CIN II - у 10 пациенток (32,3 %), HSIL/CIN II-III - у 9 женщин (29 %) и HSIL/CIN III – у 12 (38,7 %). Во IIB подгруппе больше половины гистологических заключений пришлось на HSIL/CIN III – 51,9 % (14 из 27), остальные разделились между HSIL/CIN II – 33,3 % (9 из 27) и 14,8 % (4 из 27) соответственно.

При сравнении морфологических заключений I и II (IIA и IIB подгруппы) групп различались. Так, положительный хирургический край резекции в I группе (21/105 (20%)) встретился в 2 раза чаще чем во IIA подгруппе (3/33 (9%)) и во IIB подгруппе (3/27 (11%)) (p=0,03). По типу положительного края группы были сопоставимы. Данные по поражению эндоцервикальных крипт неопластическим процессом при сравнении I группы (27/105 (25,7%)) с подгруппой IIA (15/33 (45,5%)) и подгруппой IIB (14/27 (51,9%)) - имелись статистически различия. Частота встречаемости поражений в криптах почти в 1,5 раза чаще диагностировалась в I группе, чем во II группе и составила 74,3% и 48,3% соответственно (p<0,001). Поражение в соскобе цервикального канала также встречалось в 1,8 раз чаще в I группе – 26,7% и 15% соответственно (p=0,01).

Частота встречаемости положительного хирургического края, поражения эндоцервикальных крипт, наличия поражения в соскобе цервикального канала в исследуемых группах представлены в таблице 36.

Таблица 36 - Частота встречаемости положительного хирургического края, поражения эндоцервикальных крипт, наличия поражения в соскобе цервикального канала в исследуемых группах (I группа, IIA и IIB подгруппы)

Показатель	**I группа (n=105)**	**IIA группа (n=33)**	**IIB группа (n=27)**	**p_{1}***	**p_{2}****	**p_{3}*****
Статус хирургического края:						
отрицательный	84 (80%)	30 (91%)	24 (89%)	**0,03**	0,08	0,80
положительный	21 (20%)	3 (9%)	3 (11%)			
Тип положительного края:						
эндоцервикальный	10 (9,5%)	2 (6%)	1 (3,7%)	0,42	0,07	0,31
экзоцервикальный	8 (7,6%)	1 (3%)	1 (3,7%)	0,19	0,19	1,0
оба типа	3 (2,9%)	0	1 (3,7%)	-	0,65	-
Поражение эндоцервикальных крипт:						
Да	78 (74,3%)	15 (45,5%)	14 (51,9%)			
Нет	27 (25,7%)	18 (54,5%)	13 (48,1%)	**<0,001**	**<0,001**	0,62
Поражение эндоцервикса:						
Да	28 (26,7%)	4 (12,1%)	5 (18,5%)	**0,01**	0,17	0,23
Нет	77 (73,3%)	29 (87,9%)	22 (81,5%)			

*p_1 - сравнение I группы и IIA подгруппы, **p_2 - сравнение I группы и IIB подгруппы, ***p_3 - сравнение IIA подгруппы и IIB подгруппы

Во всех группах оценивалась персистенция ВПЧ-инфекции через 6 месяцев после эксцизионного лечения, данные статистически различались (p_1=0,001; p_2=0,02)[1]. В I группе частота персистенции ВПЧ через 6 месяцев наблюдения выявлена у 32% женщин. В подгруппах IIA и IIB частота персистенции ВПЧ составила 3% и 18,5% наблюдений соответственно. Наше исследование показало, что комбинированный метод лечения HSIL с применением интраоперационной ФДТ достоверно снижает риск персистенции ВПЧ - инфекции на 29% (с 32% до 3%) при сравнении с только эксцизионным лечением и на 13,5% (с 32% до 18,5%) при сравнении с отсроченным проведением ФДТ.

Стоит также отметить, что эффективность лечения в отношении персистенции ВПЧ-инфекции после применения интраоперационной ФДТ была в 6 раз лучше, чем в группе с отсроченной ФДТ, что может быть связано с более глубоким проникновением ФС в окружающие ткани при нанесении на раневую поверхность (рисунок 28).

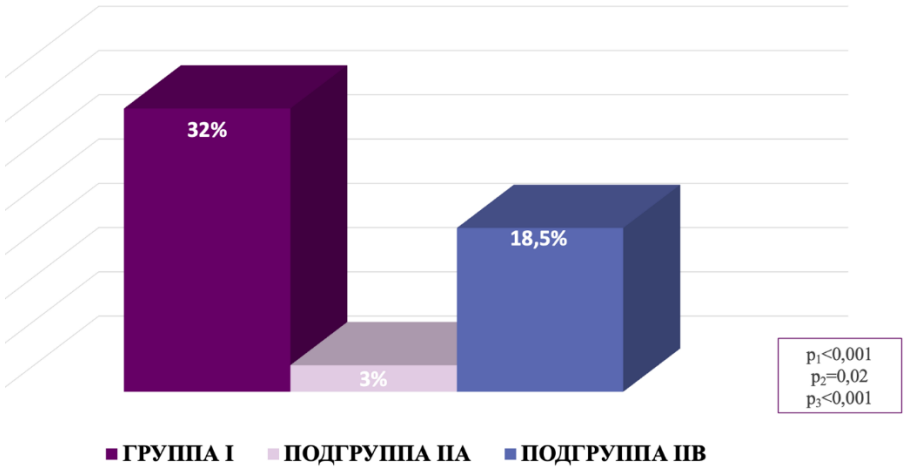


Рисунок 28 — Персистенция ВПЧ-инфекции через 6 месяцев после лечения

p_1 - сравнение I группы и IIA подгруппы; p_2 - сравнение I группы и IIB подгруппы; p_2 - сравнение IIA подгруппы и IIB подгруппы

Результаты по развитию остаточных поражений в ретроспективной группе (18,1%) и подгруппе IIB (11,1%) статистически значимых различий не имели (p>0,05). В подгруппе IIA остаточные поражения диагностированы не были (рисунок 29).

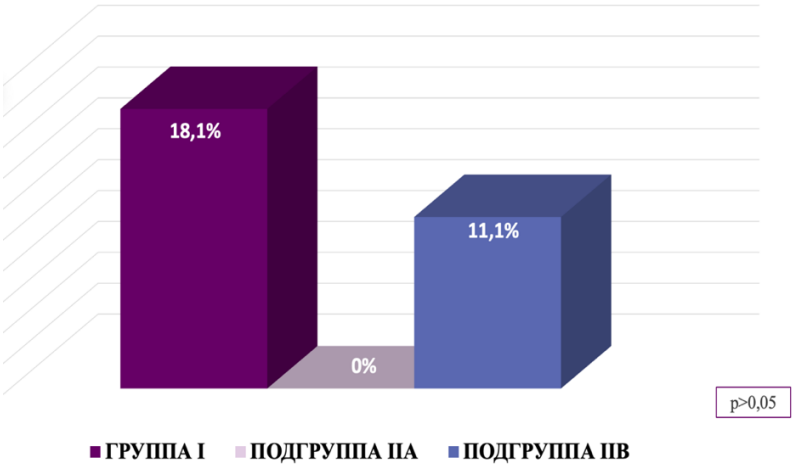


Рисунок 29 — Остаточные поражения в исследуемых группах

Рецидивы заболевания диагностировались нами после 12 месяцев наблюдения. Эффективность эксцизионного метода лечения в I группе составила 87,6% (рецидив заболевания в I группе был зарегистрирован у 12,4% женщин). Эффективность применения интраоперационной ФДТ в сочетании с эксцизионным лечением составила 97% (снижение рецидива с 12,4% до 3%), при проведении отсроченной процедуры ФДТ – 96% (снижение рецидива с 12,4% до 4%). При сравнении двух проспективных подгрупп частота встречаемости рецидивов HSIL статистически значимо не различалась (рисунок 30).

Следует отметить, что частота повторных хирургических манипуляций по поводу остаточных поражений и рецидивов HSIL во II группе составила 7%, в то время как повторное эксцизионное лечение в I группе было проведено у 21% женщин, достоверно отличалось со II группой (p<0,001).

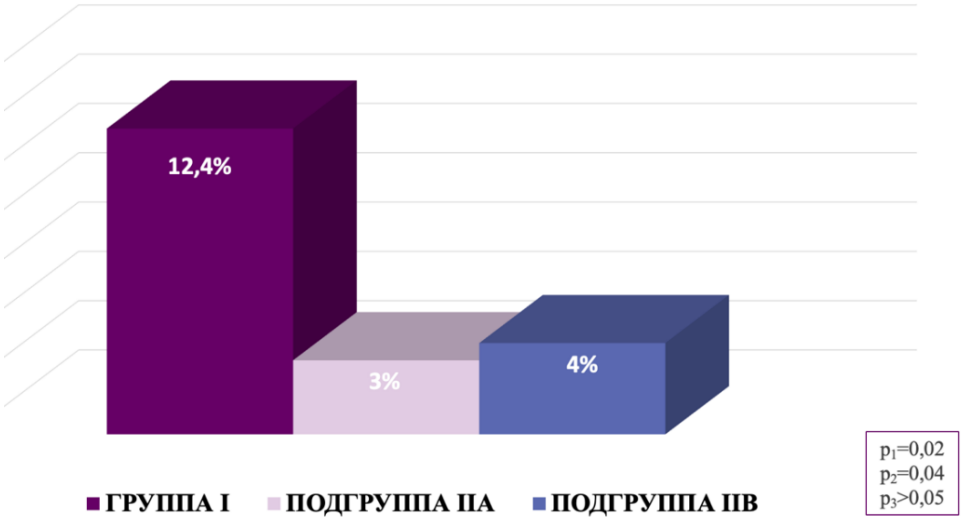
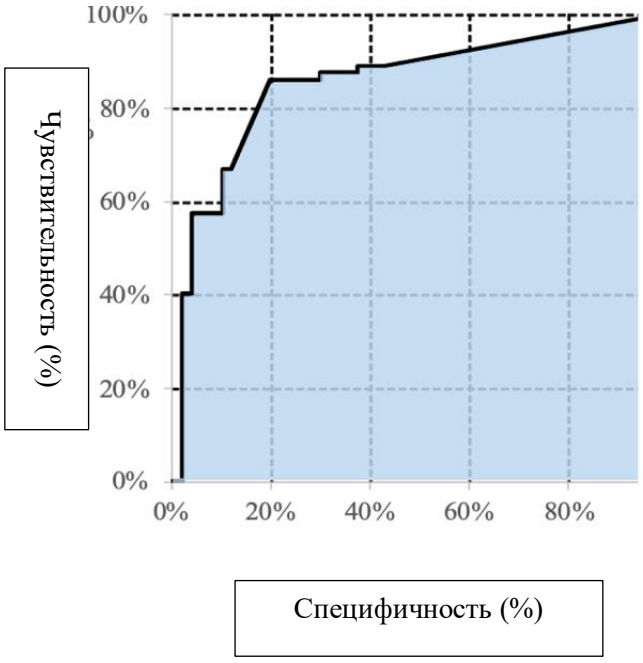


Рисунок 30 — Частота развития рецидива заболевания в исследуемых группах

Приведены результаты ROC-анализа и прогнозные показатели качества построенной модели для оценки прогнозирования риска развития рецидива заболевания после эксцизионного лечения и интраоперационной ФДТ (рисунок 31).

Прогнозные показатели качества построенной модели



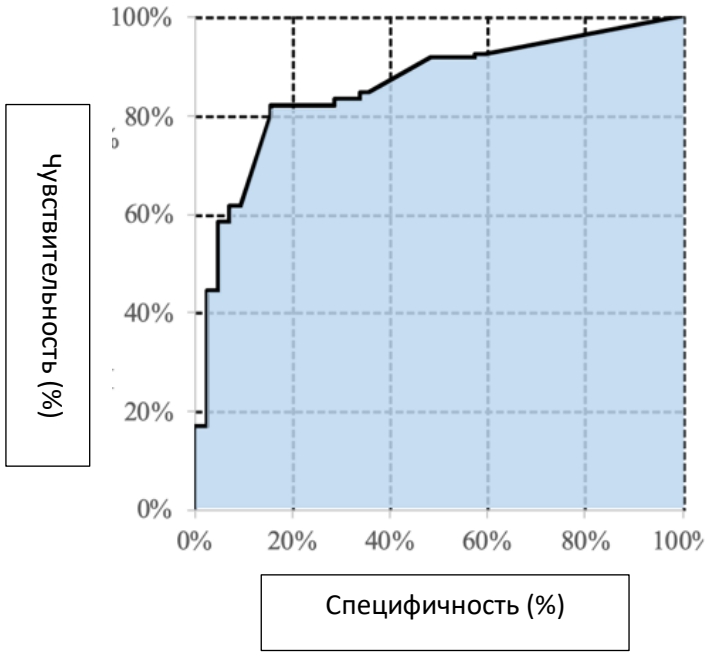
AuROC	0,85
Чувствительность	85,7%
Специфичность	80,0%
Эффективность	97,0%

Рисунок 31 — ROC-кривая прогнозирования отсутствия развития рецидива HSIL после проведения эксцизионного лечения в комбинации с интраоперационной ФДТ

Модель на 80,0% правильно предсказывает отрицательный результат в отношении рецидива заболевания после комбинированного лечения. Чувствительность модели в плане предсказания результата составила 85,7%. По результатам построения ROC-кривой показатель AuROC составил 0,85, что говорит о высоком прогнозном качества смоделированного дерева-решений. Выявлена положительная корреляционная зависимость между интраоперационной ФДТ и отсутствием развития рецидива (Rs=0,89, p<0,001).

При построении ROC - кривой для прогнозирования развития рецидива HSIL после эксцизионного лечения в сочетании с отсроченным проведения ФДТ показатель AuROC составил 0,85, что говорит о высоком прогнозном качества смоделированного дерева-решений (рисунок 32).

Прогнозные показатели качества построенной модели



AuROC	0,85
Чувствительность	81,8%
Специфичность	84,4%
Эффективность	92,6%

Рисунок 32 - ROC-кривая прогнозирования развития рецидива HSIL после проведения эксцизионного лечения в комбинации с отсроченной ФДТ.

Модель на 84,4% правильно предсказывает отрицательный результат в отношении развития рецидива после проведения вторым этапом ФДТ. Чувствительность модели в плане предсказания результата составила 81,8%. Выявлена положительная корреляционная зависимость между отсроченной ФДТ и развитием рецидива ($Rs=0,90$, $p<0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В традиционных методах лечения HSIL зачастую отсутствует комплексный подход для достижения противовирусного эффекта и проведения этапа реабилитации после эксцизионного хирургического вмешательства, что, в свою очередь, приводит к рецидиву заболевания.

Лечение женщин с интраэпителиальным поражением шейки матки высокой степени злокачественности с помощью фотодинамической терапии с использованием ФС второго поколения на основе хлорина Е6, обладает высокой терапевтической активностью, минимальными осложнениями и побочными эффектами. Проведение комплексной лечебной тактики, основанной на сочетании эксцизионного лечения с интраоперационной ФДТ обеспечить излечение у 97% пациенток с предраковыми заболеваниями шейки матки.

Противовирусные эффекты ФДТ свидетельствуют о связи удаления ПВИ с полной регрессией патологического процесса, что подтверждает профилактическую роль фотодинамического облучения в развитии рецидивов заболевания. Более высокие показатели исчезновения онкогенных типов ВПЧ в сравнении с другими методами лечения, отсутствие реинфекции на протяжении длительного периода наблюдения, по всей вероятности, можно объяснить хорошим проникновением и накоплением фотосенсибилизатора в строме, в сосудах, особенно в послеоперационной ране, что дает возможность селективного накопления ФС в инфицированных клетках, прямым фототоксическим действием, а также «точечным» воздействием на клинические и субклинические очаги мультифокального вирусного поражения. Использование фотодинамической терапии в сочетании с эксцизионным лечением ведет к снижению вероятности диагностирования остаточных поражений, рецидив и персистенции ПВИ, а также к сокращению продолжительности противовирусной терапии в сравнении со стандартными методами.

Кроме того, легкость в проведении ФДТ, а также отсутствие необходимости в анестезиологическом пособии дает возможность применять метод в

амбулаторных условиях, что обусловливает необходимость внедрения в широкую клиническую практику.

ВЫВОДЫ

1. Основными причинами возникновения рецидивов/остаточных поражений HSIL после эксцизионных методов лечения являются: ВПЧ-положительный статус после эксцизии/конизации (56%), положительный край резекции (47,6%), вовлеченность цервикального канала в поражение по типу HSIL (28,6%), гистологическое поражение крипт (40,7%), наличие ВПЧ ВКР 16-го типа (49,3%), количество вирусной нагрузки ВПЧ ВКР до эксцизионного лечения ≥ 6,3 Lg (копий/образец) (90%), возраст ≥ 37 лет (52,4%), начало половой жизни ранее 20 лет (40,2%), отсутствие вакцинации против ВПЧ до развития рецидива (70,2%) ($p<0,05$).
2. После эксцизионного лечения HSIL до 41,9% пациенток остаются ВПЧ-положительными через 3 месяца наблюдения. Ведущими типами ВПЧ при остаточных поражениях HSIL являются ВПЧ 16-го (28,4%), 18-го (40%) и 52-го (40%) типов, а при рецидивах HSIL - 16-й (44,8%), 18-й (33,3%), 31-й (50%), 33-й (52,9%) типы. Повторное инфицирование наблюдается в 13,3% наблюдений.
3. Применение комбинированного метода лечения HSIL с помощью интраоперационной ФДТ сразу после эксцизии или конизации позволяет воздействовать на положительный край резекции, включая пораженные эндоцервикальные крипты и оказывать противовирусное действие.
4. Эксцизионное лечение с применением интраоперационной ФДТ снижает риск персистенции ВПЧ - инфекции с 32% до 3% ($p<0,001$), риск развития рецидива с 12,4% до 3% ($p=0,02$).
5. Проведение ФДТ в отсроченном режиме после эксцизионного лечения у ВПЧ-положительных пациенток снижает вирусную нагрузку с 32% до 18,5% ($p=0,02$), остаточные поражения с 18,1% до 11,1% ($p=0,16$), частоту рецидивов заболевания с 12,4% до 4% ($p=0,04$).

6. Применение комбинированного лечения (эксцизия/конизация + ФДТ) пациенток с HSIL снижает частоту повторных хирургических вмешательств по поводу рецидива в 3 раза (с 21% до 7%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Проведение комбинированного лечения HSIL (эксцизионные методики в сочетании с фотодинамической терапией) рекомендовано всем пациенткам. Особое внимание стоит уделять женщинам более молодого возраста, не реализовавших свою репродуктивную функцию или планирующих беременность, с высокой вирусной нагрузкой и длительной персистенцией ВПЧ-инфекцией, так как данная методика позволяет заранее воздействовать на возможный положительный край резекции, наличие поражения эндоцервикальных крипт и оказывать противовирусное действие, снижая персистенцию ВПЧ-инфекции в окружающих тканях, частоту остаточных поражений, рецидива, а также позволяет избежать повторных эксцизий шейки матки.

2. После эксцизионного этапа лечения интраоперационно фотосенсибилизатор в виде геля наносится на операционную рану шире краев резекции специальным шпателем за 1,5 -2 часа до воздействия. Далее с помощью света длиной волны от 380 до 500 нм (синий свет) проводится флуоресцентная диагностика. Проведение ФД интраоперационно после эксцизии/конизации позволяет уточнить наличие флуоресцентных участков, которые могут свидетельствовать об остаточной ВПЧ - инфекции, вовлеченности края резекции. Выявление флуоресценции тканей позволяет одномоментно провести лечение - фотодинамическую терапию. Параметры времени и плотности энергии зависят от характера и площади патологического процесса.

3. У ВПЧ-положительных пациенток после эксцизионного лечения целесообразно проведение ФДТ в отсроченном режиме (через 3-6 месяцев) с целью снижения вирусной нагрузки, элиминации ВПЧ, предотвращая развитие рецидива HSIL.
4. При наличии остаточных поражениях HSIL, рекомендовано проводить повторное эксцизионное лечение (реэксцизия или реконизация) в сочетании в интраоперационной фотодинамической терапией.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВПЧ – вирус папилломы человека

ВКР – высокого канцерогенного риска

ДИ – доверительный интервал

ИППП – инфекции, передающиеся половым путем

ОР – отношение рисков

ПВИ – папилломавирусная инфекция

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РШМ – рак шейки матки

УЗИ – ультразвуковое исследование

ASCUS – атипичные плоские клетки неясного значения

CIN – cervical intraepithelial neoplasia

HSIL – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени

LEEP – петлевая электрохирургическая эксцизия

LLETZ – электрохирургическая эксцизия зоны трансформации с помощью большой петли

NETZ – иссечение зоны трансформации иглой

LSIL – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени

SIL – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение (squamous intraepithelial lesion)

NILM – отсутствие интраэпителиальных изменений и злокачественных процессов

Me – медиана

n – количество пациентов

p – уровень достоверности

Q25% – нижний квартиль Q75% – верхний квартиль

МПЭ – многослойный плоский эпителий

КОК – комбинированные оральные контрацептивы

ЗТ – зона трансформации

РФ – Российская Федерация

ФДТ – фотодинамическая терапия

ФД-диагностика – флуоресцентная диагностика

ФС – фотосенсибилизатор

МКБ – международная классификация болезней

ИЦХ – иммуноцитохимия

ИГХ – иммуногистохимия

ASCCP – Американское общество кольпоскопии и патологии шейки матки

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность

ВМП – высокотехнологичная медицинская помощь

ОМС – обязательное медицинское страхование

MAL – метиламинолевулинат

HAL – гексаминолевулинат

АФС – аппарат фототерапевтический светодиодный

ВМС – внутриматочная спираль

ЧНБ – частота наступления беременности

ЙНЗ – йод-негативная зона

АБЭ – ацетобелый эпителий

ASC-H – (Atypical Squamous Cells cannot exclude HSIL) – клетки плоского эпителия с атипией неясного значения, не исключающие HSIL

AGC (Atypical Glandular Cells) — атипичные железистые клетки, которые могут свидетельствовать о воспалительном процессе или предраковых изменениях

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / под ред. В. Н. Серова, Г. Т. Сухих, В. Н. Прилепской, В. Е. Радзинского – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 1136 с. – ISBN 978-5-9704-4004-9.

2. Апгар, Барбара С. Клиническая кольпоскопия : иллюстрированное руководство / Б. С. Апгар, Г. Броцман, М. Шпицер ; пер. с англ. под общ. ред. В. Н. Прилепской . – М. : Практическая медицина, 2012. – 496 с.

3. Шейка матки, влагалище, вульва : : физиология / патология / кольпоскопия / эстетическая коррекция : руководство для практикующих врачей / под ред. С. И. Роговской, Е. В. Липовой. – Изд. 2-е, перераб. и доп. – Москва : Изд-во журн. Status Praesens, 2016. – 829 с. – ISBN 978-5-905796-87-6.

4. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) : электронный ресурс. – https://www.who.int/ru. (дата обращения 24.12.2020 г.).

5. Диагностика, лечение и профилактика ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки в акушерско-гинекологической практике : учебное пособие / Г. Т. Сухих, В. Н. Прилепская, Л. А. Ашрафян [и др.]. — Москва : Бином, 2019. — 83 с. – ISBN 978-5-9500083-5-1.

6. Incidence and mortality of cervical cancer in China, 2013 / B. Song, Ch. Ding, W. Chen [et al.] // Chin J Cancer Res. – 2017. – Vol. 29(6). – P. 471–476.

7. Профилактика рака шейки матки : руководство для врачей / под ред. Г. Т. Сухих и В. Н. Прилепской. – 3-е изд., перераб. и доп. – Москва : МЕДпресс-информ, 2012. – 190 с. – ISBN 978-5-98322-839-9

8. Официальный сайт правительства США : электронный ресурс. – Генитальная ВПЧ-инфекция – информационный бюллетень центра по контролю и профилактике заболеваний. https://www.cdc.gov. (дата обращения 17.04 2019).

9. Сайт МАИР: электронный ресурс. URL: https://www.iarc.fr. (дата обращения 16.11.2019).

10. Bacaj, P. Human Papillomavirus Infection of the Skin / P. Bacaj, D. Burch // Arch Pathol Lab Med. – 2018. – Vol. 142(6). – P. 700–705. doi: 10.5858/arpa.2017-0572-RA 3.

11. Luria, L., Human Papillomavirus. / L. Luria, G. Cardoza-Favarato – In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; January 24, 2021. – Bookshelf ID: NBK448132. (Accessed on July 6, 2021)

12. Review of the current knowledge on the epidemiology, pathogenesis, and prevention of human papillomavirus infection / A. Asiaf, S. T. Ahmad, S. O. Mohammad, M. A. Zargar // Eur J CancerPrev. – 2014. – Vol. 23, № 3. – P. 206–224.

13. HPV genotype profile in a Norwegian cohort with ASC-US and LSIL cytology with three year cumulative risk of high grade cervical neoplasia / A. K. Lie, A. Tropé, G. B. Skare [et al.] // Gynecologic oncology. – 2018. – Vol. 148, № 1. – P. 111–117.

14. Тактика ведения беременных женщин с предраковыми процессами шейки матки / Т. Н. Бебнева, В. Е. Радзинский, И. Н. Костин, Л. В. Покуль // Доктор.Ру. – 2017. № 9 (138).

15. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки: клинические рекомендации. – М., 2024-2025-2026 (25.09.2024).

16. The distribution and prevalence of human papillomavirus in women in mainland China / K. Li, Q. Li, L. Song [et al.] // Cancer. – 2019. – Vol. 125(7). – P. 1030–1037. doi: 10.1002/cncr.32003.

17. Genotype distribution and prevalence of human papillomavirus among women with cervical cytological abnormalities in Xinjiang, China / J. Wang, D. Tang, J. Wang [et al.] // HumVaccinImmunother. – 2019. – Vol. 15 (7–8). – P. 1889–1896.

18. Harari, A. Human papillomavirus genomics: past, present and future / A. Harari, Z. Chen, Robert D. Burk // CurrProblDermatol. – 2014. – Vol. 45. – P. 1–18.

19. Распространённость вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска при неопластических патологиях шейки матки / Л. С.

Мкртчян, А. Д. Каприн, С. А. Иванов [и др.]. // Радиация и риск. – 2018. – Т. 27, № 3. – С. 55–61.

20. Распространенность типов вируса папилломы человека у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями различной степени тяжести / Г. М. Мзарелуа, Н. М. Назарова, М. Е. Некрасова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 4 – с. 94–100.

21. Cervical cytology biobanking in Europe / M. Arbyn, E. B. van Veen, K. Andersson [et al.] // Int J Biol Markers. – 2010. – Vol. 25, № 3. – P. 117–125. doi: 10.1177/172460081002500301.

22. Tuncer, H. A. The effect of age On cervical cancer screening in women aged 20-29 // H. A. Tuncer, S. F. Tuncer // Acta Clinica Croatica. – 2020. – Vol. 59. – P. 277–284.

23. Epidemiology and Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases, Molecular Pathogenesis, and Vaccine Evaluation // A. J. Kombe Kombe, B. Li, A. Zahid [et al.] // Front. Public Health. – 2020. – Vol. 8. doi: 10.3389/fpubh.2020.552028

24. Active squamous metaplasia of the cervical epithelium is associated with subsequent acquisition of human papillomavirus 16 infection among healthy young women / L. Y. Hwang, Y. Ma, S. C. Shiboski [et al.] // The Journal of infectious diseases. – 2012. – Vol. 206, № 4. – P. 504–511.

25. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16 573 women with cervical cancer and 35 509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies / P. Appleby, V. Beral, A. Berrington de González [et al.] // The Lancet. – 2007. – № 370. – P. 1609–1621.

26. Multicentric Cervical Cancer Study Group. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study / V. Moreno, F. X. Bosch, N. Muñoz [et al.] // Lancet. –2002. – Vol. 359. – P. 1085–1092. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08150-3.

27. Contemporary hormonal contraception and cervical cancer in women of reproductive age / L. Iversen, S. Fielding, Ø. Lidegaard, P. C. Hannaford // Int J Cancer. – 2021. – № 149. – P. 769–777. doi: 10.1002/ijc.33585.

28. Reproductive factors, oral contraceptive use, and human papillomavirus infection: pooled analysis of the IARC HPV prevalence surveys / S. Vaccarella, R. Herrero, M. Dai [et al.] // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2006. – Vol. 15(11). – P. 2148–2153. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0556.

29. Parity as a cofactor for high-grade cervical disease among women with persistent human papillomavirus infection: a 13-year follow-up / K. E. Jensen, S. Schmiedel, B. Norrild [et al.] // Br J Cancer. – 2013. – Vol. 1515, № 108. – P. 234-239. doi: 10.1038/bjc.2012.513.

30. The Influence of Hormonal Factors on the Risk of Developing Cervical Cancer and Pre-Cancer: Results from the EPIC Cohort / E. Roura, N. Travier, T. Waterboer, S. de Sanjosé [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 25, № 11(1). – P. e0147029. doi: 10.1371/journal.pone.0147029

31. Human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia progression are associated with increased vaginal microbiome diversity in a Chinese cohort / Y. Chen, X. Qiu, W. Wang [et al.] // BMC Infect Dis. – 2020. – Vol. 26, № 20(1). – P. 629. doi: 10.1186/s12879-020-05324-9.

32. Bacterial vaginosis and inflammatory response showed association with severity of cervical neoplasia in HPV-positive women / J. M. de Castro-Sobrinho, S. H. Rabelo-Santos, R. R. Fugueiredo-Alves [et al.] // Diagnostic Cytopathology. – 2016. – Vol. 44 (2). – P. 80–86.

33. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings / L. Bruni, M. Diaz, X. Castellsagué [et al.] // J Infect Dis. – 2010. – Vol. 15, № 202(12). – P. 1789–1799. doi: 10.1086/657321.

34. Folate Deficiency Facilitates Genomic Integration of Human Papillomavirus Type 16 DNA In Vivo in a Novel Mouse Model for Rapid Oncogenic Transformation of Human Keratinocytes / S. Xiao, Y.-S. Tang, P. Kusumanchi [et al.] // The Journal of nutrition. – 2018. – Vol. 148(3). – P. 389–400.

35. 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. doi: 10.20953/1726-1678-2020-2-68-77.

36. Patterns of persistent HPV infection after treatment for cervical intraepithelial neoplasia (CIN): A systematic review / S. R. Hoffman, T. Le, A. Lockhart [et al.] // Int J Cancer. – 2017. – Vol. 141(1). – P. 8–23. doi: 10.1002/ijc.30623.

37. Kang, W. D. Is human papillomavirus genotype important in predicting disease progression in women with biopsy-proven negative or CIN1 of atypical squamous cell of undetermined significance (ASC-US) cytology? / W. D. Kang, U. C. Ju, S. M. Kim // GynecolOncol. – 2018. – Vol. 148 (2). – P. 305–310.

38. Clinical utility of human papillomavirus genotyping in cervical cancer screening: a systematic review / J. H. Bonde, M-T. Sandri, D.S. Gary, J.C. Andrews // Journal of Lower Genital Tract Disease. – 2020. – Vol. 24(1). – P. 1–13.

39. Risk factors for cervical cancer and CIN III in Jewish Women in Israel — Two Case Control Studies / R. Bassal, E. Schejter, R. Bachar [et al.] // Asian Pas J Cancer Prev. – 2016. – № 7(4). – P. 2067–2073.

40. Короленкова, Л. И. Тяжелые цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN II–III/преинвазивный рак) и микрокарцинома шейки матки у беременных / Л. И. Короленкова, В. В. Брюзгин // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 5. – С. 68–74.

41. 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.

42. Шварц, Г. Я. Иммуномодулирующие средства в лечении ВПЧ-инфекции. «Изопринозин в лечении папилломавирусной инфекции в гинекологической практике» // Г. Я. Шварц, В. Н. Прилепская, О. А. Мынбаев. – М: Промоушн Микс, 2011. – 300 с.

43. Новые возможности ранней диагностики и профилактики ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки / В. Н. Прилепская, Г. Р. Байрамова, Е. А. Коган [и др.] // Медицинский совет. – 2015. – Т. XX. – С. 72–77.

44. Орехова, Е. К. Современные возможности папилломавирусной инфекции: обзор мировых исследований / Е. К. Орехова, А. Р. Хачатурян // Журнал акушерства и женских болезней. – 2014. – Т. LXII, № 3. – С. 82-88.

45. Cervical Cancer Rates Among Young Females in the United States // V.B. Benard, M. Watson, P. E. Castle [et al.] // Obstetrics Gynecology. – 2012. – Vol. 120. – P. 1117-1123.

46. Micro RNA-211 suppresses the growth and metastasis of cervical cancer by directly targeting ZEB1 / G. Chen, P. Huang, J. Xie [et al.] // Molecular Medicine Reproduction. – 2018. – Vol.17, № 1. – P. 1275-1282.

47. Prospective seroepidemiologic study on the role of Human Papillomavirus and other infections in cervical carcinogenesis: evidence from the EPIC cohort // X. Castellsague, M. Pawlita, E. Roura [et al.] // International J Cancer. – 2014. – Vol. 135. – P. 440-452.

48. Saville, A. M. Cervical cancer prevention in Australia: Planning for the future / A. M. Saville // Cancer Cytopathology. – 2015. – P. 235–240.

49. Ассоциации генитальных инфекций и вируса папилломы человека как конфаундинг-факторы цервикальной интраэпителиальной неоплазии / Т. Е. Белокриницкая, Н. И. Фролова, Д. А. Тарбаева [и др.] // Doctor. ru. – 2015. – № 2(12). – С. 14–17.

50. Джиджихия, Л. К. Преимущества и потенциал практической кольпоскопии для профилактики и лечения рака шейки матки / Л. К. Джиджихия, Н. В. Зароченцева // Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. – 2022. – №1. – С. 18– 27.

51. HERMES study group. Primary screening for cervical cancer based on high-risk human papillomavirus (HPV) detection and HPV 16 and HPV 18 genotyping, in comparison to cytology / T. Agorastos, K. Chatzistamatiou, T. Katsamagkas [et al.] // LOS One. – 2015. – Vol. 20. – № 10 (3).

52. Comparison of the Roche Cobas(®) 4800 HPV assay to Digene Hybrid Capture 2, Roche Linear Array and Roche Amplicor for Detection of High-Risk Human Papillomavirus Genotypes in Women undergoing treatment for cervical dysplasia / S. Phillips, S. M. Garland, J. H. Tan [et al.] // J Clinical Virology. – 2015. – Vol. 62. – P. 63-65.

53. Репродукция вируса папилломы человека 16 генотипа и интеграция вирусной ДНК в измененном цервикальном эпителии / В. А. Ершов, А. А. Вязовая, Е. В. Ильинская [и др.] // Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. – 2013. – № 1. – С. 21–26.

54. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis // M. Arbyn, F. Verdoodt, P. J. Snijders [et al.] // Lancet Oncology. – 2014. – Vol. 15, № 2. – P. 172–183.

55. European CIN tec Cytology Study Group. The sensitivity and specificity of p16(INK4a) cytology vs HPV testing for detecting high-grade cervical disease in the triage of ASC-US and LSIL pap cytology results / K. J. Denton, C. Bergeron, P. Klement [et al.] // Am J Clinical Pathology. – 2010. – Vol. 134, № 1. – P. 12–21.

56. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology ournal of Lower // Genital Tract Disease. – 2019. – Vol. 16, № 3. – P. 50–58.

57. Роговская, С. И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 144 с.

58. Kisser, A. A systematic review of p16/Ki-67 immuno-testing for triage of low grade cervical cytology / A. Kisser, I. Zechmeister-Koss // BJOG. – 2015. – Vol. 122, № 1. – P. 64-70.

59. Expression of the p16 and Ki67 in Cervical Squamous Intraepithelial Lesions and Cancer / K. Kanthiya, J. Khunnarong, S. Tangjitgamol [et al.] // Asian Pac J Cancer Prev. – 2016. – Vol.17, № 7. – P. 3201-3206.

60. Эффективность использования физиохирургических методов лечения у женщин с заболеваниями шейки матки / Л. Д. Белоцерковцева, Л. В. Коваленко, О. В. Абазьева [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 9-16.

61. Filonenko, E. V. The history of development of fluorescence diagnosis and photodynamic therapy and their capabilities in oncology / E. V. Filonenko // Russian Journal of General Chemistry. – 2015. – Т. 85 (1). – С. 211–216.

62. Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis / M. Kyrgiou, A. Mitra, M. Arbyn [et al.] // BMJ. – 2014 – Vol. 349. – P. g6192.

63. Странадко Е.Ф. Исторический очерк развития фотодинамической терапии // Лазерная медицина. – 2002. – Т. 6. – С. 4–8.

64. Филоненко, Е.В. Результаты III фазы клинических исследований препарата радахлорин для фотодинамической терапии предрака и начального рака шейки матки / Е. В. Филоненко, Л. Г. Серова, В.И. Иванова-Радкевич // Biomedical Photonics. – 2015. – Т. 4 (3). – С. 36–42.

65. 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.

66. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия и рак шейки матки: принципы диагностики / Л. В. Адамян, И. Б. Манухин, Е. В. Сибирская, Г. М. Тургунова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17. – С. 3b-4a.

67. Cervical intraepithelial neoplasia: screening and management / A. Mitra, M. Tzafetas, D. Lyons [et al.] // Br. J. Hosp. Med. (Lond.). –2016. – Vol. 77, № 8. – P. C118-C123.

68. Richart, R. M. Cervical intraepithelial neoplasia / R. M. Richart // Pathol. Annu. – 1973. – Vol. 8. – P. 301–328.

69. Назарова, Н. М. ВПЧ-ассоциированные заболевания у женщин и мужчин: принципы диагностики, лечения, профилактики / Н. М. Назарова, С. В. Павлович, Д. И. Аттоева // Медицинский совет. – 2019. – № 7. – С. 82-86.

70. Особенности генотипирования папилломавирусной инфекции у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями / Н. А.

Шмакова, Г. Н. Чистякова, И. Н. Кононова, И. И. Ремизова // Ульяновский медикобиологический журнал. – 2020. – № 3. – С. 104-111.

71. 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.

72. Перспективы профилактики рака, ассоциированного с вирусом папилломы человека / К. И. Гусаков, Н. М. Назарова, В. Н. Прилепская [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 8. – С. 33-39.

73. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии высокой степени онкогенного риска и рак шейки матки: актуальность проблемы, поиск перспектив (обзор литературы) / Н. А. Шмакова, Г. Н. Чистякова, И. Н. Кононова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2021. – Т. 27, № 1. – С. 33-38.

74. Human papillomavirus genotype distribution and socio-behavioural characteristics in women with cervical pre-cancer and cancer at the start of a human papillomavirus vaccination programme: the CIN3+ plus study / D. Egli-Gany, A. Spaar Zographos, J. Diebold [et al.] // BMC Cancer. – 2019. – Vol. 19, N 1. – P. 111.

75. Maver, P. J. Progress in prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccination in 2016: A literature review / P. J. Maver, M. Poljak // Vaccine. – 2018. – Vol. 36, N 36. – P. 5416-5423.

76. Perspectives in HPV Secondary Screening and Personalized Therapy Basing on Our Understanding of HPV-Related Carcinogenesis Pathways / A. Celewicz, M. Celewicz, M. Michalczyk, R. Rzepka // Mediators. Inflamm. – 2020. – Vol. 2020. – P. 2607594.

77. Кольпоскопия. Руководство для практикующих врачей. / под ред. В. И. Краснопольского, Н. В. Зароченцевой, Л.К. Джиджихия. – М. : МЕДпресс-информ, 2024. – 224 с.

78. Ткаченко, Л. В. Анализ структуры носительства вируса папилломы человека у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией легкой степени / Л. В. Ткаченко, Н. И. Свиридова, С. Г. Шишиморова // Вестник

Волгоградского государственного медицинского университета. – 2020. – № 1. – С. 116-119.

79. Возможность ВПЧ-тестирования на примере обследования женщин Московской области / Л. В. Кещьян, Н. В. Зароченцева, Ю. М. Белая [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. – Т. 19, № 6. – С. 58-64.

80. Okunade, K.S. Human papillomavirus and cervical cancer / K.S. Okunade // J. Obstet. Gynaecol. – 2020. – Vol. 40, № 5. – P. 602-608.

81. 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.

82. 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.

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

84. 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.

85. Шафи, М. И. Кольпоскопия: практическое руководство / М. И. Шафи, С. Назир; пер. с англ., под ред. Г.Н. Минкиной. – М.: МЕДпресс-информ, 2014. – 98 с.

86. Виноградова, О. П. Цитокиновый профиль при цервикальной интраэпителиальной неоплазии II степени у женщин с папилломавирусной инфекцией / О. П. Виноградова, О. В. Епифанова, Н. А. Андреева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. – Т. 20, № 5. – С. 21-25.

87. Давыдов, А. И. Риски рецидивов папилломавирусной инфекции и методы их профилактики. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии /

А. И. Давыдов, М. Н. Шахламова, В. А. Лебедев // 2020. – Т. 19, № 3. – С. 101-106.

88. Кононова, И. Н. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии: прогнозирование, лечение, реабилитация: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01 / Кононова Ирина Николаевна. – Челябинск, 2017. – 46 с.

89. Зароченцева, Н. В. Эффективность применения комбинированных препаратов широкого спектра действия при эксцизионных методах диагностики и лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий / Н. В. Зароченцева, Л. К. Джиджихия // Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. – 2023. – № 3. – С. 10–15.

90. Диагностика и выбор тактики ведения больных с диспластическими изменениями плоского эпителия шейки матки / А.Э. Протасова, В.Ф. Беженарь, А.А. Цыпурдеева [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. 62, № 1. – С. 55–63.

91. Динамическая спектральная визуализация – инновационные возможности в кольпоскопии / В. И. Краснопольский, Н. В. Зароченцева, Л. К. Джиджихия, Н. В. Дуб // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16, № 5. – С. 95–99.

92. Кулешова, О.Б., Минкина Г.Н. // Направления совершенствования лабораторного компонента вторичной профилактики рака шейки матки/ // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2024. - №4. – С. 44-54.

93. Диагностическая значимость традиционной цитологии и ВПЧ ВКР-тестирования в выявлении цервикальной интраэпителиальной неоплазии высокой степени / О. В. Туранова, Т. Е. Белокриницкая // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 1 (Прил.). – С. 93–97.

94. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия и рак шейки матки: принципы диагностики / Л. В. Адамян, И. Б. Манухин, Е. В. Сибирская, Г. М. Тургунова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17, № S. – С. 3b–4a.

95. CIN II: современные направления в диагностике и лечении / В. И. Краснопольский, Н. В. Зароченцева, Л. А. Ашрафян [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № S1. – С. 18–25.

96. Зароченцева, Н. В. Тактика ведения пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями и необходимость применения 131 противовирусной терапии / Н. В. Зароченцева, Л. С. Логутова, Л. К. Джиджихия // РМЖ. – 2016. – № 5. – С. 305–311.

97. Риски и лечение рецидивов интраэпителиальных повреждений шейки матки / А. О. Шумейкина, С. Э. Красильников, А.Г. Кедрова [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2022. – Т. 18(3). – С. 100–106. doi: 10.17650/ 1994-4098-2022-18-3-100-106

98. Леваков, С. А. Современные методы лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий у женщин в репродуктивном возрасте / С. А. Леваков, Н. А. Шешукова, Л. С. Дабагян // Проблемы репродукции. – 2017. – Т. 23, № 3. – С. 45–49.

99. Long-term risk of cervical cancer following conization of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 – a Danish nationwide cohort study / F. L. Sand, K. Frederiksen, C. Munk [et al.] // Int J Cancer. – 2018. – Vol. 142, № 9. – P. 1759–1766.

100. Large loop excision of the transformation zone (LLETZ). A new method of management for women with cervical intraepithelial neoplasia / W. Prendiville, J. Cullimore, S. Norman [et al.] // Br J Obstet Gynaecol. – 1989. – Vol. 96, № 9. – P. 1054–1060.

101. The effects of different instruments and suture methods of conization for cervical lesions / X. Wang, L. Li, Y. Bi [et al.] // Sci. Rep. – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 19114.

102. Outcomes of Laser Conization for Cervical Intraepithelial Neoplasia 2-3 and Microinvasive Cervical Cancer / S. Kanayama, E. Nakagawa, S. Ueno [et al.] // World. J. Oncol. – 2014. – Vol. 5, № 2. – P. 62–67.

103. Loop Electrosurgical Excision Procedure Instead of Cold-Knife Conization for Cervical Intraepithelial Neoplasia in Women With Unsatisfactory Colposcopic

Examinations: A Systematic Review and Meta-Analysis / S.A. El-Nashar, S.A. Shazly, M.R. Hopkins [et al.] // J. Low. Genit. Tract. Dis. – 2017. – Vol. 21, № 2. – P. 129–136.

104. Comparative efficacy and complication rates after local treatment for cervical intraepithelial neoplasia and stage 1a1 cervical cancer: protocol for a systematic review and network meta-analysis from the CIRCLE Group / A. Athanasiou, A. A. Veroniki, O. Efthimiou [et al.] // BMJ Open. – 2019. – Vol. 9, № 8. – P. e028008.

105. Pregnancy Outcomes after Treatment for Cervical Cancer Precursor Lesions: An Observational Study / S. Weinmann, A. Naleway, G. Swamy [et al.] // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, № 1. – P. e0165276.

106. Короленкова, Л. И. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии и ранние формы рака шейки матки: клинико-морфологическая концепция цервикального канцерогенеза / Короленкова, Любовь Ивановна. – Москва : [б. и.], 2017. – 300 с. ; ISBN 978-5-903759-28-6 .

107. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors / R.B. Perkins, R.S. Guido, P.E. Castle [et al.] // J Low Genit Tract Dis. – 2020. – Vol. 24, № 2. – P. 102–131.

108. Филоненко Е. В. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в онкологии // Российский биотерапевтический журнал. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 85.

109. Решетов И.В., Ищенко А.И. //Фотодинамическая терапия предрака и рака шейки матки с лазерным возбуждением флуоресценции с эффектом фотобличинга. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2022; 21(4): 40–52.

110. Хашукоева, А. З. Возможности фотодинамической терапии в лечении гинекологических заболеваний / А. З. Хашукоева, О. Б. Отдельнова, С. А. Рехвиашвили // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2009. – Т. 4. – С. 107–110.

111. Treatment of HPV infection-associated low grade cervical intraepithelial neoplasia with 5-aminolevulinic acid mediated photodynamic therapy / D. Li, F. Zhang, L. Shi [et al.] // Photodiagnosis Photodyn. Ther. – 2020. – Vol. 32. – P. 101974.

112. Photodynamic therapy for management of cervical intraepithelial neoplasia II and III in young patients and obstetric outcomes / M. C. Choi, S. G. Jung, H. Park [et al.] // Lasers Surg. Med. – 2013. – Vol. 45, № 9. – P. 564–572.

113. Ларкин А. И. Труханов К. А. Оперативный анализ сложных медицинских состояний методами фотоники // Biomedical Photonics. – 2018 – Т. 7, № 1 – С. 28–31.

114. Фотодинамическая терапия в лечении интраэпителиальных неоплазий шейки матки, вульвы и влагалища / Е. В. Филоненко, О.И. Трушина, Е.Г. Новикова [и др.] // Biomedical Photonics. – 2020. – Т. 9, № 4. – С. 31–39.

115. Заболевания, ассоциированные с вирусом папилломы человека: от понимания этиопатогенеза к профилактике и рациональной тактике ведения / Л. В. Ткаченко, Н. И. Свиридова, И. А. Гриценко [и др.] // Медицинский алфавит. – 2021, № 8. – С. 25–31.

116. Park, Y.K., Clinical efficacy of photodynamic therapy / Y. K. Park, C. H. Park // Obstet. Gynecol. Sci. – 2016. – Vol. 59, № 6. – P. 479–488.

117. Efficacy and safety of hexaminolevulinate photodynamic therapy in patients with low-grade cervical intraepithelial neoplasia / P. Hillemanns, K.U. Petry, P. Soergel [et al.] // Lasers Surg. Med. – 2014. – Vol. 46, № 6. – P. 456–461.

118. Дуванский, Р. А. ФДТ неопухолевых заболеваний шейки матки с препаратом радагель / Р. А. Дуванский, А.М. Торчинов // Biomedical Photonics. – 2015. – Т. 4 (S1). – С. 58–59.

119. Новикова, Е.Г. Фотодинамическая терапия в профилактике ВПЧ-ассоциированных рецидивов начального рака шейки матки / Е.Г. Новикова, О.И. Трушина // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2018. – Т. 1, № 19. – С. 34–43.

120. Фотодинамическая терапия заболеваний шейки матки / Е.В. Гребенкина, С.В. Гамаюнов, С.С. Кузнецов [и др.] // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. – Т. 3, № 2. – С. 12–14.

121. Synthesis, characterization and photodynamic activity against bladder cancer cells of novel Triazole-Porphyrin derivatives / A.T.P.C. Gomes, R. Fernandes, C.F. Ribeiro [et al.] // Molecules. – 2020. – Vol. 25, № 7. – P. 1607.

122. Photodynamic therapy of cervical intraepithelial neoplasia grades II and III with Photolon / Yu.P. Istomin, T.P. Lapzevich, V.N. Chalau [et al.] // Photodiagnosis. Photodyn Ther. – 2010. – Vol. 7, № 3. – P. 144–151.

123. Современные аспекты лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки / И. П. Аминодова, Л. В. Посисеева, М. Г. Лебедева, А. Г. Погасов // Вестник РУДН. Медицина. – 2016. – № 2. – С. 82–86.

124. Treatment of high grade cervical intraepithelial neoplasia by photodynamic therapy using hexylaminolevulinate may be costeffective compared to conization procedures due to decreased pregnancy-related morbidity / P. Soergel, L. Makowski, E. Makowski [et al.] // Lasers Surg. Med. – 2011. – Vol. 43, № 7. – P. 713–720.

125. 2020 WHO Classification of Female Genital Tumors / A. K. Höhn, C. E. Brambs, G. G. R. Hiller [et al.] // Geburtshilfe Frauenheilkd. – 2021. – Vol. 81, № 10. – P. 1145–1153.

126. Evaluation of the diagnostic accuracy of the cervical biopsy under colposcopic vision / S. Nassiri, S. Aminimoghaddam, M. R. Sadaghian [et al.] // Eur J Transl Myol. – 2022 – Vol. 12.

127. Spontaneous regression of cervical intraepithelial neoplasia 3 in women with a biopsy-cone interval of greater than 11 weeks / M. T. Bruno, N. Cassaro, G. Mazza [et al.] // BMC Cancer. – 2022. – Vol. 18, № 22(1). – P. 1072. doi: 10.1186/s12885-022-10179-1

128. Облигатные формы предрака и инвазивный рак шейки матки : руководство для врачей / под общ. ред. В. И. Краснопольского. Москва : Специальное изд-во мед. кн., 2017. – 160 с.

129. Эксцизионные методы лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий / Н.В. Зароченцева, Л.К. Джиджихия, Ю.Н. Башанкаева, В.Н. Набиева // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 8, № 4. – С. 37-47.

130. Management of cervical premalignant lesions / P. Basu, K. Taghavi, S.-Y. Hu [et al.] // Curr. Probl. Cancer. – 2018. – Vol. 42, № 2. – P. 129–136.

131. Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study / B. Strander, A. Andersson-Ellström, I. Milsom [et al.] // BMJ. – 2007. – Vol. 335. – P. 1077.

132. A systematic review of tests for post-colposcopy and post-treatment surveillance / M. Clarke, E. R. Unger, R. Zuna [et al.] // J Low Genit Tract Dis. – 2020. – Vol. 24. – P. 148–56.

133. Outcomes of conservative management of high grade squamous intraepithelial lesions in young women / M. H. Lee, S. J. Finlayson, K. Gukova [et al.] // J Low Genit Tract Dis. – 2018. – Vol. 22. – P. 212–218.

134. Evaluation of p16/Ki-67 dual staining in detection of cervical precancer and cancers: a multicenter study in China / Lu-Lu Yu, W. Chen, X.-Q. Lei [et al.] // Oncotarget. – 2016. – Vol. 7, № 16. – P. 21181.

135. Meta-analysis of the accuracy of p16 or p16/Ki- 67 immunocytochemistry versus HPV testing for the detection of CIN2+/CIN3+ in triage of women with minor abnormal cytology / E. Peeters, N. Wentzensen, C. Bergeron, M. Arbyn //Cancer cytopathology. – 2019. – Vol. 127, №. 3. – P. 169-180.

136. Короленкова, Л. И. Аномальные цервикальные мазки при неизмененной шейке матки: трудности скрининга, диагностики и лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий и микроинвазивного рака / Л. И. Короленкова // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2011. – № 3. – С. 74–78.

137. Relationship between cigarette smoking and human papilloma virus types 16 and 18 DNA load / L. F. Xi, L. A. Koutsky, P. E. Castle [et al.] // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2009. – Vol. 18, № 12. – P. 3490-3496.

138. Smoking and time to clearance of human papillomavirus infection in HIV-seropositive and HIV-seronegative women / J. Koshiol, J. Schroeder, D. J. Jamieson [et al.] // Am J Epidemiol. – 2006. – Vol. 15, № 164(2). – P. 176-183.

139. Cigarette smoking is an independent risk factor for cervical intraepithelial neoplasia in young women: a longitudinal study / S. Collins, T. P. Rollason, L. S. Young, C. B. Woodman // Eur J Cancer. – 2010. – Vol. 46, № 2. – P. 405-411.

140. Photodynamic therapy of cervical intraepithelial neoplasia 1-3 and human papilloma virus (HMV) infection with methylaminolevulinate and hexaminolevulinate / P. Soergel, G. F. Dahl, M. Onsrud, P. Hillemanns // Lasers Surg Med. –2012. – Vol. 44, № 6). – P. 468-474.

141. Сонодинамическая и соно-фотодинамическая терапия злокачественных опухолей с использованием фотосенсибилизаторов / Ю. П. Истомин, Т. П. Артемьева, Е. Н. Александрова, Д. А. Церковский // Российский биотерапевтический журнал. – 2014. – № 3. – С. 119–126.

142. Фотодинамическая терапия и цервикальная интраэпителиальная неоплазия: современные достижения и перспективы развития / А. И. Ищенко, И. В. Решетов, Е. А. Соснова [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2022. – Т. 16, № 5. – С. 600-610.

143. Fertility preservation via photodynamic therapy in young patients with early-stage uterine endometrial cancer: a long-term follow-up study / M. C. Choi, S. G. Jung, H. Park [et al.] // Int J Gynecol Cancer. – 2013. – Vol. 23, № 4. – P. 698-704.

144. The risk factors of residual lesions and recurrence of the high-grade cervical intraepithelial lesions (HSIL) patients with positive-margin after conization / J.-Y. Chen, Z.-L. Wang, Z.-Y. Wang [et al.] // Medicine (Baltimore). –2018. – Vol. 97, № 41. – P. e12792.

145. Conization using an electrosurgical knife for cervical intraepithelial neoplasia and microinvasive carcinoma / Xiang L., Li J., Yang W. [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 7. – P. e0131790.

146. Long-term outcomes of a loop electrosurgical excision procedure for cervical intraepithelial neoplasia in a high incidence country / S. Sangkarat, I.

Ruengkhachorn, M. Benjapibal [et al.] // Asian Pac J Cancer Prev. – 2014. – Vol. 15, № 2. – P. 1035–9.

147. Baalbergen, A. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix - a systematic review / A. Baalbergen, T.J.M. Helmerhorst // Int J Gynecol Cancer. – 2014. – Vol. 24, № 9. – P. 1543-1548.

148. Jiang, Y. Comparison of cold-knife conization versus loop electrosurgical excision for cervical adenocarcinoma in situ (ACIS): a systematic review and meta-analysis / Y. Jiang, C. Chen, L. Li // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, № 1. – P. e0170587.

149. Endocervical glandular involvement, positive endocervical surgical margin and multicentricity are more often associated with high-grade than low-grade squamous intraepithelial lesion / G. Kır, M. H. Karabulut, C. S. Topal, M. S. Yılmaz // J Obstet Gynaecol Res. – 2012. – Vol. 38, № 9. – P. 1206-1210.

150. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease / M. Kyrgiou, A. Athanasiou, I. E. J. Kalliala [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2017. – Vol. 2, № 11. – P. CD012847.

151. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis / M. Kyrgiou, A. Athanasiou, M. Paraskevaidi // BMJ. – 2016. – Vol. 28, № 354. – P. i3633.

152. Polyelectrolyte complexes of lactoferrin and pH-sensitive microparticles on their basis / N.G. Balabushevich, N.V. Borzenkova, V.A. Izumrudov, [et al.] // Prikladnaya Biokhimiya i Mikrobiologiya. – 2014. – Vol. 50, № 2, P. 232–240.

153. Подзолкова, Н. М. Эксцизионные вмешательства при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки: особенности предоперационной подготовки и послеоперационного ведения больных / Н. М. Подзолкова, Л. Г. Созаева, О. В. Синицына // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. –2017. – № 16 (1). – С. 46–54.

154. Conesa-Zamora, P. Immune responses against virus and tumor in cervical carcinogenesis: Treatment strategies for avoiding the HPV-induced immune escape / P. Conesa-Zamora // Gynecologic Oncology – 2013. – Vol. 131, № 2 – P. 480–488.

155. A meta-analysis of the relationship between vaginal microecology, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia / Y. Liang, M. Chen, L. Qin, [et al.] // Infectious Agents and Cancer. – 2019. – Vol. 14, № 1. – P. 29.

156. Association of abnormal cervical cytology with coinfection of human papillomavirus and Chlamydia trachomatis / N. Madaan, D. Pandhi, V. Sharma [et al.] // Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases and AIDS. – 2019. – Vol. 40, № 1. – P. 57.

157. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? / A. Mitra, D. A. MacIntyre, J. R. Marchesi [et al.] // Microbiome. – 2016. – Vol. 4, № 1 – P. 58.

158. Bacterial vaginosis is associated with uterine cervical human papillomavirus infection: a meta-analysis / E. Gillet, J. F. Meys, H. Verstraelen [et al.] // BMC Infectious Diseases. – 2011. – Vol. 11, № 1. – P.10.

159. HPV co-factors related to the development of cervical cancer: Results from a population-based study in Costa Rica / A. Hildesheim, R. Herrero, P. E. Castle [et al.] // British Journal of Cancer. – 2001. – Vol. 84, № 9. – P. 1219–1226.

160. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: Collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies / P. Appleby, V. Beral, B. De González [et al.] // International Journal of Cancer. – 2006. – Vol. 118, № 6. – P. 1481–1495.

161. Parity as a cofactor for high-grade cervical disease among women with persistent human papillomavirus infection: A 13-year follow-up / K. E. Jensen, S. Schmiedel, B. Norrild [et al.] // British Journal of Cancer. – 2013. – Vol. 108, № 1. – P. 234–239.

162. Castle, P.E. A Prospective Study of High-Grade Cervical Neoplasia Risk Among Human Papillomavirus-Infected Women / P. E. Castle // Cancer Spectrum Knowledge Environment. – 2002. – Vol. 94, № 18. – P. 1406–1414.

163. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study / V.

Moreno, F. X. Bosch, N. Muñoz [et al.] // The Lancet. – 2002. – Vol. 359, № 9312. – P. 1085–1092.

164. Vaccarella, S. Sexual Behavior, Condom Use, and Human Papillomavirus: Pooled Analysis of the IARC Human Papillomavirus Prevalence Surveys / S. Vaccarella // Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. – 2006. – Vol. 15, № 2. – P. 326–333.

165. Condom Use and the Risk of Genital Human Papillomavirus Infection in Young Women / R. L. Winer, J. P. Hughes, Q. Feng [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2006. – Vol. 354, № 25. – P. 2645–2654.

166. Skorstengaard, M. Condom use to enhance regression of cervical intraepithelial neoplasia: study protocol for a randomized controlled trial / M. Skorstengaard, J. Suhr, E. Lynge // Trials. – 2019. – Vol. 20, № 1. – P. 473.

167. Intrauterine device use, cervical infection with human papillomavirus, and risk of cervical cancer: a pooled analysis of 26 epidemiological studies / X. Castellsagué, M. Díaz, S. Vaccarella [et al.] // The Lancet Oncology. – 2011. – Vol. 12, № 11. – P. 1023–1031.

168. The Influence of Hormonal Factors on the Risk of Developing Cervical Cancer and Pre-Cancer: Results from the EPIC Cohort / E. Roura, N. Travier, T. Waterboer [et al.] // Plos One. – 2016. – Vol. 11, № 1. – P. e0147029.

169. Multiple human papillomavirus infections with high viral loads are associated with cervical lesions but do not differentiate grades of cervical abnormalities. / M. Schmitt, C. Depuydt, I. Benoy [et al.] // Journal of clinical microbiology. – 2013. – Vol. 51, № 5. – P. 1458–64.

170. Зароченцева, Н. В. Возможности применения препарата Цервикон-ДИМ у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями / Н. В. Зароченцева, Л.К. Джиджихия // Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. – 2022. – № 3. – С. 40–46.

171. 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.

172. Treatment characteristics, HPV genotype distribution and risk of subsequent disease among women with high-grade cervical intraepithelial neoplasia in Europe: A systematic literature review / M. Reuschenbach, S. Valente, J. Takyar [et al.] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2024. – Vol. 300. – P. 129–140.

173. Цервикальные интраэпиталиальные неоплазии II степени: эффективность противовирусной терапии / О. П. Виноградова, Н. А. Андреева, О. И. Артёмова, О. В. Епифанова // Доктор.Ру. – 2022. – Т. 21, № 1. – С. 54–58.

174. Прилепская, В. Н. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки: скрининг, методы обследования, принципы лечения / В. Н. Прилепская // Гинекология. – 2019. – Т. 21, № 3. – С. 6–8. doi: 10.26442/20795696.2019.3.190595.

175. Клинышкова, Т. В. Влияние инозин пранобекса на экспрессию p16, Ki-67 у больных с ВПЧ-ассоциированными цервикальными интраэпителиальными неоплазиями / Т.В. Клинышкова, О. Н. Миронова // Гинекология. – 2018. – Т. 20, № 4. – С. 29–34. doi: 10.26442/2079-5696_2018.4.29-34.

176. 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. https://doi.org/10.37895/2071-8004-2022-26-1-9-13