МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ
«МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ»

На правах рукописи

УШАКОВА СЕРАФИМА ВАЛЕРЬЕВНА

ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ У ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ

14.01.01 - Акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор РАН
Зароченцева Нина Викторовна

Москва – 2019 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ……4
ГЛАВА 1. АНАТОМО ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ШЕЙКИ МАТКИ (обзор литературы) …..……..……..…….....13
1.1. Анатомо-функциональные особенности шейки матки……..……13
1.2. Классификация заболеваний шейки матки…….…….....15
1.3. Классификация цитологических изменений шейки матки……...……...……19
1.4. Роль шейки матки в репродукции……20
1.5. Влияние местного иммунитета на репродуктивную функцию ……..……..24
1.6. Роль инфекций в заболеваниях шейки матки и гестационных осложнений……..……..25
1.7. Современные методы диагностики заболеваний шейки матки……... 32
1.8. Современная тактика лечения доброкачественных заболеваний шейки матки…….…… 36
1.9. Заключение……...……. 44
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ…….....46
2.1. Материал исследования…….……47
2.2. Методы исследования…….....47
2.2.1. Клинические методы обследования……...……..48
2.2.2. Лабораторные и инструментальные методы обследования……..…..49
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ …….....58
3.1. Клиническая характеристика обследованных пациенток…….……58
3.2. Результаты ретроспективного анализа ведения беременных с привычным невынашиванием беременности в анамнезе (I группа)……64
3.2.1. Результаты визуального осмотра шейки матки ……65
3.2.2. Результаты лабораторных обследований беременных……...66
3.2.3. Результаты ультразвукового исследования шейки матки …….....66
3.2.4. Результаты цитологического обследования……..69
3.2.5. Результаты кольпоскопического обследования 70

3.2.6. Особенности течения беременности у пациенток I группы…..…….....73
3.2.7. Результаты морфологического исследования шейки матки пациенток I группы…….……76
3.2.8. Исходы беременности у пациенток I группы……..……79
3.3. Результаты проспективного исследования пациенток с привычным невынашиванием беременности на этапе прегравидарной подготовки (II группа)……83
3.3.1. Результаты визуального осмотра шейки матки ……...83
3.3.2. Результаты лабораторных методов обследования……84
3.3.3. Результаты ультразвукового исследования шейки матки …….....87
3.3.4. Результаты цитологического обследования ……..……..89
3.3.5. Результаты кольпоскопического обследования……90
3.3.6. Результаты морфологического исследования шейки матки пациенток II группы…… 97
3.3.7. Особенности течения беременности у пациенток II группы…...…..….....99
3.3.8. Исходы беременности у пациенток II группы…….……..101
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ……103
ЗАКЛЮЧЕНИЕ……...119
ВЫВОДЫ…….....121
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ……..……123
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ……..……124
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ……126

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Невынашивание беременности в настоящее время встречается достаточно часто и достигает, по различным данным, от 16 до 25 % всех зарегистрированных беременностей, при этом более половины потерь беременностей составляет доля привычного невынашивания [3, 18, 54, 83, 84].

Причины, приводящие к потере беременности очень многообразны.

По данным В.М. Сидельниковой, наиболее часто причинами привычного невынашивания беременности являются: аномалии развития матки, иммунологические нарушения, хронический эндометрит, внутриматочные синехии, эндокринные нарушения, антифосфолипидный синдром (АФС), истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) [3, 10, 54, 77, 83, 84].

Частота инфекционных осложнений у пациенток с привычным невынашиванием беременности (ПНБ) достигает 56–70 % [29, 59, 74, 86, 87]. А при ИЦН инфекцию выявляют практически во всех случаях [13, 23, 83]. Это объясняется нарушением главной функции шейки матки – барьерной. Исследователи связывают формирование АФС и других аутоиммунных нарушений с персистенцией вирусной инфекции [4, 17, 79, 88].

По мнению многих исследователей, вирусные инфекции на этапе беременности способны провоцировать преждевременные роды, антенатальную гибель плода, пороки развития плода (совместимые и не совместимые с жизнью), внутриутробное инфицирование, анэмбрионию, неразвивающуюся беременность (НБ), самопроизвольный выкидыш [2, 15, 16, 46, 47, 54, 120, 163. 201, 221].

Практически нет случаев ПНБ при отсутствии персистенции нескольких вирусов [1, 13, 16, 54. 58, 82,83, 85, 206].

Наблюдающийся в последнее время во всем мире рост заболеваний, связанных с вирусом папилломы человека (ВПЧ), побудил многих исследователей

к исследованию роли ВПЧ в репродуктивном здоровье [9, 97, 131, 138, 194, 205, 206].

Выявление в клетках синцитиотрофобласта ДНК ВПЧ [97, 146, 193, 215] свидетельствует о том, что папилломавирусная инфекция (ПВИ) влияет на нарастание частоты самопроизвольных потерь беременности. По данным разных авторов, частота передачи ВПЧ вертикальным путем плоду колеблется от 4 до 87 %, что, вероятно, зависит от чувствительности примененного метода [96, 104, 114, 130, 147, 176, 183, 194, 202].

Шейка матки в системе репродуктивных органов женского организма выполняеет важную роль. Учитывая свои структурно-функциональные особенности, шейка матки во многом влияет на возможность оплодотворения, удовлетворительного течения беременности и своевременных родов [13, 72, 80].

Актуальность изучения и лечения заболеваний шейки матки по-прежнему сохраняется высокой в акушерстве и гинекологии, в том числе у беременных женщин [23, 36, 43, 72]. Это в первую очередь обусловлено большим количеством первичных случаев выявления рака шейки матки среди женщин репродуктивного возраста, особенно до 29 лет [31]. Прирост частоты первичного выявления случаев рака шейки матки составляет 2,1 % в среднем в год [31] и занимает ведущее место среди всей онкопатологии у беременных, составляя 45 % [9,31]. В структуре причин смертности женщин моложе 30 лет рак шейки матки достигает 8,5 % [31].

Распространенность вируса папилломы человека (ВПЧ) в целом (разные типы ВПЧ) у беременных больше, чем в среднем в популяции, и составляет, по данным разных исследователей, от 30 до 65 % а инфицированность ВПЧ высокого канцерогенного риска достигает 30 % [70, 90,166, 169].

Различие распространенности ВПЧ среди женщин репродуктивного возраста и числа связанных с ним осложнений обусловливает неоднозначную оценку врачами влияния папилломавирусной инфекции (ПВИ) на возможность вирусного поражения хориона, плодных оболочек, пуповины, органов плода[15, 96, 113, 114, 117, 147, 177, 188, 215]. Стоит отметить, что не только частота, но и важность

последствий инфицирования ВПЧ женщин фертильного возраста, как правило, недооцениваются [193, 205, 206].

Шейка матки при беременности – важная структура в анатомическом и функциональном плане. Заболевания шейки матки, могут неблагоприятно влиять на течение и исход беременности [13]. Вместе с тем недостаточная обследованность пациенток на этапе подготовки к беременности приводит к увеличению случаев выявления рака шейки матки и предрака уже во время беременности [15, 36, 37, 58, 91, 107].

Большое количество работ посвящено проблеме профилактики и лечения патологии шейки матки, однако в отечественной и зарубежной литературе отсутствуют сведения по вопросам диагностики, лечения и алгоритма подготовки пациенток с привычным невынашиванием и заболеваниями шейки матки к предстоящей беременности[1, 2, 3, 49, 50, 62, 63, 64, 76, 80, 83], не представлены принципы лечения заболеваний шейки матки у пациенток с привычным невынашиванием [54, 59, 68, 96, 97].

Исходя из всего вышеперечисленного, изучение особенностей заболеваний шейки матки при привычных потерях беременности несомненно имеет научно-практическое значение.

Степень разработанности темы исследования

Определение оптимальной тактики ведения пациенток с привычным невынашиванием беременности и заболеваниями шейки матки весьма актуально. Прогноз в отношении осложнений скрытых и невыявленных форм заболеваний шейки матки, влияющих на вынашивание последующих беременностей у пациенток, имеющих в анамнезе повторные потери беременности, относится к задачам первостепенной важности, поэтому в приоритете должно быть своевременное выявление и определение заболеваний шейки матки на этапе прегравидарной подготовкии адекватное их лечение.

Учитывая влияние ВПЧ на течение и исходы беременностей и потенцирование онкологического процесса на шейке матки, а также недостаточное обследованние пациенток на этапе подготовки к беременности, приводит к увеличению случаев диагностики предрака и рака шейки матки во время беременности, в комплекс диагностических мероприятий целесообразно включение кольпоскопического, цитологического, вирусологического исследования шейки матки (ВПЧ-тестирование) и лечение выявленной патологии.

Цель исследования:

Оптимизировать прегравидарную подготовку женщин с привычным невынашиванием беременности путем диагностики и лечения заболеваний шейки матки.

Задачи исследования

1. Изучить состояние шейки матки у женщин с привычным невынашиванием беременности на основании кольпоскопического, цитологического и морфологического методов исследования.
2. Определить частоту инфицированности ВПЧ среди пациенток с привычной потерей беременности.
3. Определить ультразвуковые особенности шейки матки у пациенток с привычным невынашиванием беременности.
4. Оценить состояние микробиоценоза влагалища у женщин с привычным невынашиванием беременности.
5. Разработать оптимальную схему прегравидарной подготовки пациенток с привычным невынашиванием беременности и заболеваниями шейки матки.

Научная новизна исследования

Впервые тщательно изучено состояние шейки матки у женщин с привычным невынашиванием беременности на этапе прегравидарной подготовки и во время гестации с применением современных методов исследования.

Определена частота инфицированности ВПЧ высокого и низкого онкогенного риска среди пациенток с привычным невынашиванием до - и во время беременности.

Впервые наряду с традиционной кольпоскопией была применена кольпоскопия с динамическим спектральным картированием, что позволило улучшить диагностику интраэпителиальных поражений шейки матки тяжелой степени среди пациенток с привычным невынашиванием беременности.

Разработана тактика ведения пациенток с привычным невынашиванием беременности при заболеваниях шейки матки на прегравидарном этапе.

Практическая значимость работы

Оптимизирована прегравидарная подготовка пациенток с привычным невынашиванием беременности путем детального исследования состояния шейки матки с использованием современных методов диагностики, включая кольпоскопию с динамической спектральной визуализацией и картирования (DySIS-кольпоскопия). Практическому здравоохранению предложен алгоритм обследования и ведения пациенток с привычным невынашиванием беременности при заболеваниях шейки матки. Доказано, что пациентки с привычным невынашиванием беременности в анамнезе нуждаются в лечении заболеваний шейки матки на этапе прегравидарной подготовки. При выявлении интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени и персистенции вирусов папилломы высокого канцерогенного риска у пациенток с потерями беременности в анамнезе целесообразно применять DySIS-кольпоскопию, биопсию, аблацию или эксцизию в сочетании с противовирусной

терапией, при выявлении интраэпителиальных поражений шейки матки высокой степени - эксцизионные методы в сочетании с противовирусной терапией.

Реализация полученных результатов

Комплекс клинико-лабораторного обследования и лечения пациенток с привычным невынашиванием и заболеваниями шейки матки на этапе прегравидарной подготовки внедрен в клиническую практику научно-консультативного отделения МОНИИАГ. Результаты исследования и практические рекомендации используются при обучении клинических ординаторов и практических врачей ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Результаты работы включены в информационно-методическое письмо «Тактика ведения пациенток с привычным невынашиванием беременности и заболеваниями шейки матки на этапе прегравидарной подготовки».

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена с 2012 по 2017 годы на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области в поликлиническом отделении.

С целью изучения состояния шейки матки у пациенток с привычным невынашиванием беременности проведены:

– ретроспективный анализ амбулаторных карт 120 беременных с привычным невынашиванием беременности в анамнезе, которые составили I группу,

– проспективное обследование 100 пациенток с привычным невынашиванием беременности на этапе прегравидарной подготовки, которые составили II группу.

Всем пациенткам проведено полное клинико-диагностическое обследование для уточнения причин потерь беременности, проведен курс восстановительного

лечения на этапе подготовки к беременности. Разработана карта наблюдения пациенток, для внесения всех сведений о анамнезе, состоянии пациенток, а также результаты лабораторных и функциональных методов исследования. Перед началом исследования, учитывая юридические аспекты проведения научных исследований (отраслевой стандарт ОСТ 42-511-99 «Правила проведения качественных клинических испытаний в РФ» от 29.12.1998 г.), все пациентки подписывали информированное согласие на участие в исследовании, содержащее всю доступную информацию о возможных осложнениях для здоровья, возникающих вследствие проводимого исследования или медицинских процедур.

Протокол исследования и текст информированного согласия соответствуют этическим принципам и одобрены этическим комитетом Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии МЗ МО (Протокол № 55 от 19.06.2012 г.). а также основам законодательства Российской Федерации Федеральному закону № 323-ФЗ от 21.11.2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в РФ».

Основные положения, выносимые на защиту

1. Высокая частота выявления у беременных с привычным невынашиванием в анамнезе заболеваний шейки матки, включая плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени выраженности LSIL (CIN I) (10,0 %), высокой степени выраженности HSIL, включая CIN II (15,0 %), CIN III (5,8 %), карциномы in situ (1,6%), а также инвазивной карциномы (0,8 %) свидетельствует о неадекватном обследовании и лечении данных пациенток на прегравидарном этапе и негативном влиянии заболеваний шейки матки на исходы беременности (частота репродуктивных потерь среди женщин с привычным невынашиванием в целом – 25%, среди женщин с заболеваниями шейки матки- 28,8%, с интраэпителиальными поражениями - 40 %).

2. Применение в комплексном обследовании пациенток с невынашиванием беременности и заболеваниями шейки матки DySIS-кольпоскопии

с динамической системой визуализации картирования отображений значительно увеличивает частоту выявления поражений шейки матки высокой степени тяжести (HSIL) и уточняет их локализцию, в том числе среди пациенток с цитологическими результатами поражений шейки матки низкой степени (LSIL), что способствует оптимизации выбора места биопсии и определению адекватной тактики лечения.

3. Прегравидарная подготовка пациенток с привычным невынашиванием беременности, включающая своевременную диагностику заболеваний шейки матки и адекватное лечение, в том числе своевременное аблативное лечение LSIL (персистирующей CIN I с наличием у пациенток вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска), а также эксцизионное лечение HSIL (CIN II-III), предотвращает прогрессирование неопластичского процесса во время беременности (облигатного предрака у 17 % пациенток и рака шейки матки - у 3 %) и улучшает репродуктивные исходы.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности полученных результатов достигнута за счет использования адекватной программы и объема исследования, современных методов диагностики. В основу математической обработки материала были положены как параметрические методы (t-критерий Стьюдента для нормально распределенных показателей), так и непараметрические методы прикладной математической статистики (U-критерии Манна–Уитни–Уилкинсона). Различия распределений считали достоверными при $p<0,05$. Вычисления проводили с использованием пакета стандартных статистических программ.

Для оценки эффективности предлагаемых методов обследовано 220 пациенток с соблюдением всех предусмотренных законом юридических аспектов.

Апробация диссертации проведена на заседании ученого совета Московского областного НИИ акушерства и гинекологии 26.09.2017 г.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором проведен ретроспективный анализ 120 амбулаторных карт беременных с привычным невынашиванием беременности в анамнезе, наблюдавшихся в ГБУЗ МО МОНИИАГ с 2009 по 2013 год. Изучен анамнез, прегравидарная подготовка, течение и исход беременностей, результаты дообследования патологии шейки матки некоторой части пациенток, после завершения беременности.

А также автором исследовано 100 пациенток с привычным невынашиванием беременности, обратившихся в НПО ГБУЗ МО МОНИИАГ на этапе прегравидарной подготовки, составивших проспективную группу. Все пациентки находились под тщательным наблюдением и лечением автора.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, в том числе 3 работы в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК РФ.

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 152 страницах компьютерного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список литературы состоит из 221 источников, из которых 97 источника принадлежат российским авторам и 124 - зарубежным. Диссертация включает 33 таблицы, иллюстрирована 21 рисунком.

ГЛАВА 1. АНАТОМО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ШЕЙКИ МАТКИ (обзор литературы)

1.1. Анатомо-функциональные особенности шейки матки

Ввиду своих структурно-функциональных особенностей шейка матки занимает особое место в репродуктивной системе, представляя собой вместе с телом матки единое функциональное образование. Функции шейки матки: запирательная, иммунная и барьерная [13].

В эмбриональном периоде шейка матки формируется путем слияния мюллеровых каналов, этот процесс происходит на 12–16-й неделе гестации. Истмус вместе с шейкой матки является продолжением тела матки. Шейка матки в месте прикрепления сводов влагалища подразделяется на две части: надвлагалищную (верхние 2/3) и влагалищную (нижняя 1/3). На влагалищной части (экзоцервикс) имеется наружный зев. Длина шейки матки 38,3–42,8 см, диаметр – 20–30 мм. Толщина стенки – 10 мм. Различают стенку шейки матки и цервикальный канал. Цервикальный канал связывает полость матки с влагалищем, он имеет веретенообразную форму, длина его от наружного до внутреннего зева не более 4,0 см [35].

Стенка истмической части матки состоит из мышечной и соединительной тканей, в которых располагаются сосуды и нервы. Еще в 1947 г. D.N. Danforth впервые доказал, что шейка матки является соединительнотканным образованием и содержит не более 15 % мышечных клеток. Коллагеновые волокна соединительной ткани, образующие каркас, скрепляются специальными связочными эластиновыми фибриллами. В свободных промежутках, заполненных адгезивным веществом, находятся клетки и анатомические образования шейки матки (железы, сосуды, нервы). Все это образует динамичную равновесную систему, назначение которой меняется в зависимости от стадии репродуктивного процесса [35].

Протеогликаны считаются наиболее исследованными из состава внеклеточного матрикса шейки матки. Молекула протеогликана, состоящая из двух частей – белковой (протеины) и полисахаридной (гликозаминогликаны), – участвует в регуляции фибриллогенеза, поддержании стабильности структуры коллагеновых волокон, модификации физических свойств коллагена, фиксации воды и обеспечении прочности на сжатие [13, 35].

Эластиновые волокна, также входящие в состав шейки матки наряду с коллагеном и протеогликанами, обеспечивают важное свойство – способность к растяжению и возврату в исходное состояние. Их обнаруживают преимущественно в стенках сосудов и в небольшом количестве в строме [161, 162].

Коллаген является главным белком репродуктивного аппарата женщины, составляя 85–89 % сухой массы органа. Физические свойства коллагена имеют решающее значение в запирательной функции органа репродуктивной системы [72, 161, 170].

На шейке матки имеются два вида эпителия: многослойный плоский, покрывающий влагалищную порцию и однорядный цилиндрический эпителием покрыта, выстилающий цервикальный канал. Базальная мембрана разделяет строму и эпителиальный слой. В строме расположены эластические и коллагеновые волокна, кровеносные и лимфатические сосуды [35, 53, 69, 72, 102].

МПЭ состоит из клеток, различных по величине, митотическим способностям, ядерно-цитоплазматическому соотношению. В нем выделяют базальный, парабазальный, промежуточный и поверхностный слои:

- В базальном слое располагаются резервные клетки с высокой митотической активностью, с бипотентными свойствами, т.к. они регенерируют как в МПЭ, так и в ЦЭ.
- В парабазальном слое находятся 2–4 слоя незрелых круглых клеток.
- Промежуточные клетки полигональной формы с включениями гликогена образуют 6–12 слоев. Данный слой вариабелен в зависимости от возраста:

максимальный в репродуктивном периоде и минимальный у девочек и постменопаузальных женщин.

- Поверхностные клетки уплощенной формы, они также богаты гликогеном и образуют от 12 до 18 слоев.
- Цилиндрический эпителий состоит из одного слоя бокаловидных или цилиндрических клеток с округлыми ядрами, расположенными в базальной части.

Наиболее интересной с клинической точки зрения является зона трансформации: стык двух видов эпителия цилиндрического и многослойного плоского. В репродуктивном возрасте граница находится в области наружного зева, в постменопаузе – в цервикальном канале [53, 69, 72].

1.2. Классификация заболеваний шейки матки

Существует несколько классификаций изменений шейки матки.

Необходимо заметить, что в Международной номенклатуре болезней (МНБ) X пересмотра эктопия относится к гистологическим особенностям шейки матки и характеризуется наличием высокого цилиндрического эпителия на влагалищной части. В МКБ-10 эктопия шейки матки не внесена. Однако эктопию шейки матки выявляют у 38,8 % женского населения, а также в 49 % случаев обращения пациенток к гинекологу [69].

Эрозия шейки матки – это отсутствие покровного эпителия вследствие воспаления, химического, физического воздействия и лучевой терапии, выявляется у 2 % женского населения, составляя составляет от 5 до 10 % всех заболеваний шейки матки [53].

Эктропион, согласно определению, это выворот слизистой оболочки непосредственно цервикального канала. Эпидемиологических данных (отдельно от эктопии шейки матки) не опубликовано. Согласно данным Е.Б. Рудаковой (1996), при сочетании эктопии шейки матки и патологии эпителиально-стромальных взаимоотношений, часто ставится диагноз «эктропион» [53, 69].

Заболевания шейки матки, согласно Международной статистической классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10,1992)[44], представлены на таблице 1.

Таблица 1 – Классификация заболеваний шейки матки согласно МКБ-10

Код МКБ	Заболевание
D 03.5	Меланома in situ шейки матки
D 06	Карцинома in situ шейки матки(CIS)
D 26.0	Доброкачественное новообразование шейки матки
C 53	Злокачественное новообразование шейки матки
N 72	Воспалительная болезнь шейки матки
N 80.8	Эндометриоз шейки матки
N 81.2	Выпадение шейки матки
N 84.1	Полип цервикального канала
N 86	Эрозия и эктропион шейки матки
N 87	Дисплазия шейки матки. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN)
N 87.0	Слабовыраженная дисплазия шейки матки- CIN I
N 87.1	Умеренно выраженная дисплазия шейки матки- CIN II
N 87.2	Резковыраженная дисплазия шейки матки- CIN III, не классифицированная в других рубриках
N 87.9	Дисплазия шейки матки неуточненная
N 88	Другие невоспалительные болезни шейки матки
N 88.0	Лейкоплакия шейки матки
N 88.1	Старые разрывы шейки матки
N 88.2	Стриктуры или стеноз шейки матки
N 88.3	Недостаточность ншейки матки
N 88.4	Гипертрофическое удлинение шейки матки
N 88.8	Другие уточненные невоспалительные болезни шейки матки
N 88.9	Невоспалительные болезни шейки матки уточненные
Q 51	Врожденные аномалии развития тела и шейки матки

В настоящее время предложены несколько различных классификаций патологических изменений шейки матки, основывающихся на сведениях, полученных в гистологическом исследовании, а также на результатах кольпоскопии и цитологическом исследовании шейки матки.

Наиболее полно характеристика заболеваний шейки матки отражена в гистологической классификации опухолей женской половой системы (ВОЗ, 2 редакция, 1994 г.) [41](табл 2).

Таблица 2 – Гистологическая классификация опухолей женской половой системы (ВОЗ, 2 редакция, 1994 г)

Плоскоклеточные новообразования	Папиллома Остроконечная кондилома с морфологической картиной папилломавирусно инфекции Плоскоклеточная метаплазия Метаплазия переходно-клеточного типа Плоскоклеточная атипия (увеличение ядер, при цервиците и репаративном процессе)
Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения (squamous intraepithelial neoplasia – SIL)	CIN I - слабая дисплазия, а также плоская кондилома, вызванная ПВИ. CIN II – умеренной, CIN III – тяжелой дисплазии и преинвазивной карциноме. CIN с кератинизацией(лейкоплакия с атипией)
Плоскоклеточные карциномы	Ороговевающая Неороговевающая; Веррукозная; Бородавчатая (кондиломатозная) с признаками ПВИ; Папиллярная; Лимфоэпителиомоподобная карцинома
Железистые поражения шейки матки:	Полип слизистой шеечного канала Мюллерова папиллома Атипия эндоцервикса Железистая гиперплазия Аденокарцинома in situ
Мезенхимальные стромальные опухоли шейки матки	Лейомиома Лейомиосаркома Эндоцервикальная стромальная саркома Ботриоидная саркома Эндометриальная стромальная саркома Альвеолярная саркома
Опухолеподобные состояния	Кисты шейки матки Железистая гиперплазия Кистозная гиперплазия Микрожелезистая гиперплазия Разнообразные метаплазии (мерцательно-клеточная, кишечно-клеточная, эпидермальная Эндометриоз Эктопическая децидуа Стромальный полип (ботриоидная псевдосаркома) Послеоперационный веретеноклеточный узелок Травматическая неврома

Анализируя данную классификацию, можно увидеть, что в ней отсутствуют сведения о воспалительных процессах в шейке матки.

ВОЗ в 2014 г. принята гистологическая классификация заболеваний шейки матки [155] (таблица 3).

Таблица 3 – Гистологическая классификация патологии шейки матки (ВОЗ, 2014 г)

Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени (LSIL)	8077/0
Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени (HSIL)	8077/2
Аденокарцинома in situ (CIS)	8140/2
Плоскоклеточный рак без дополнительного уточнения (NOS)	8070/3
Аденокарцинома	8140/3

С.И. Роговской в 2005 г. предложена классификация ВПЧ-ассоциированных поражений нижнего отдела гениталий (таблица 4) [97,105].

Таблица 4 – Классификация ВПЧ-ассоциированных поражений нижнего отдела генитального тракта (Роговская С.И., 2014) [70]

Клиническая форма (видимая невооруженным глазом)	Экзофитная кондилома(остроконечная. Папиллярная, папуловидная) Симптоматические CIN
Субклиническая форма (не видимые невооруженным глазом, бессимптомные, выявляемые только при кольпоскопиии/или цитологическом или гистологическом исследовании)	Плоская кондилома Малые формы Инвертированные кондиломы с локализацией в криптах Кондиломатозный цервицит и вагинит
Латентная форма	Отсутствие клинических, морфологических и гистологических изменений при обнаружении ДНК ВПЧ
Цервикальная интраэпителиальная неоплазия(CIN), плоскоклеточные интраэпителиальные поражения (SIL) и рак шейки матки	CIN I - слабая дисплазия, с койлоцитозом, дискератозом или без них. CIN II - умеренная дисплазия, с койлоцитозом, дискератозом или без них CIN III - тяжелая дисплазия или карцинома in situ с койлоцитозом, дискератозом или без них Микроинвазивная плоскоклеточная и железистая карцинома

Такое большое внимание отечественными и зарубежными исследователями уделяется ВПЧ-ассоциированным поражениям нижнего отдела гениталий в связи убедительными доказательствами, что основной этиологический фактор возникновения рака шейки матки – ВПЧ [70, 89, 136]. Исследования Международной ассоциации биологического изучения рака шейки матки (IBSCC) показали, что ВПЧ, по большей части типа 16 и 18, содержится в 99,7 % случаев рака шейки матки [36, 40, 50]. Доказано, что ВПЧ инфицирует эпителиальные клетки базального слоя шейки матки, непосредственно в которых обнаруживается эписомальный вирусный геном [111, 120, 132, 133, 139, 143].

1.3. Классификация цитологических изменений шейки матки

Существуют различные классификации цитологических изменений шейки матки.

Цитологическая классификация по Папаниколау (Pap smear test), предложенная в 1947 г., включающая 5 классов [65]:

Класс I - нормальная цитологическая картина, атипических клеток нет.

Класс II - незначительные изменения клеточных элементов (небольшое увеличение ядра, метаплазированный эпителий, изменения обусловлены воспалительным процессом).

Класс III – единичные клетки с изменением соотношения ядра и цитоплазмы, дискариозом.

Класс IV - выявляются отдельные клетки с признаками злокачественности. (увеличенное ядро и базофильной цитоплазмой, неравномерным распределением хроматина).

Класс V – Многочисленные атипические клетки.

В 1988 году Национальный институт по изучению рака США, предложил цитологическую классификацию изменений шейки матки.

После пересмотров в 1991, 2001 и 2014 гг. терминологическая система Бетесда (Terminology Bethesda System, TBS) до настоящего времени применяется в мире [167](таблица 5).

Таблица 5 – Терминологическая система Бетесда (Terminology Bethesda System, TBS) [167]

NILM	Образцы, негативные в отношении интраэпителиального поражения или злокачественности
ASCUS (atypical squamous cell of undetermined significance)	Плоскоклеточная атипия неопределенной значимости
LSIL (Low-Grade Squamous Intraepitelial Lesions)	Поражения МПЭ низкой степени выраженности
HSIL (High-Grade Squamous Intraepitelial Lesions)	Поражения МПЭ высокой степени выраженности
AGC (atypical glandular cells)	Атипические железистые клетки: ○ эндоцервикальные (с шеечного канала) клетки; ○ эндометриальные клетки
AIS	Эндоцервикальная аденокарцинома in situ: ○ эндоцервикальная; ○ эндометриальная; ○ неопределенные, без дополнительного уточнения
Инвазивный рак	

1.4. Роль шейки матки в репродукции

Шейка матки принимает участие в ряде весьма важных изменений, предшествующих оплодотворению и способствующих ему, а также вынашиванию и рождению плода. В этиологии бесплодия почти у половины инфертильных супружеских пар она играет роль весьма специфического фактора, к которому имеет отношение эстрогенная недостаточность, гипоплазия и гипертрофия шейки матки, дисплазии, стенозы, синехии, эрозии, полипы, эндометриоз, врожденные аномалии и др. Однако в последние годы роль шейки матки в репродукции недооценена, т.к. большинство исследователей изучают влияние только

папилломавирусной инфекции как причины развития инвазивного рака шейки матки и карциномы in situ. Влиянию цервикальной слизи на процессы оплодотворения и в целом шейки матки как формирователю тазового дна, необходимого для вынашивания беременности, практически не уделяется внимание с 1981 г. (Грищенко В.И., Дахно Ф.В., 1981).

В литературе имеются малочисленные и весьма разноличные мнения о течении беременности и родов после диатермохирургического лечения; H.C. Melaren, J.A. Jordan (1974), Л.Н. Василевская, А.О. Лебедева (1974) считают, что оно не приводит к серьезным осложнениям во время беременности и родов, З.И. Щипуржицкая, Л.А. Самородинова (1985) отмечают неблагоприятное влияние диатермохирургического лечения. Kofler указывает на невынашивание беременности при конизации шейки матки, произведенной во время беременности, Т.Т. Ватлашова – на увеличение числа оперативных вмешательств в связи со слабостью родовой деятельности, кровотечением в послеродовом и раннем послеродовом периодах. Исследование, проведенное З.И. Щипуржицкой и др., показало, что диатермохирургическое вмешательство нарушает интерорецепцию шейки, что приводит к удлинению родов у пациенток, которым не вводили спазмолитические средства. Также у этих пациенток чаще наблюдаются аномалия родовой деятельности и разрывы шейки матки, а, как следствие, частота оперативных вмешательств увеличивается. Исследование Т.Н. Белоусовой (2009), Т.С. Качалиной и соавт(2018) [11, 33] показало, что у пациенток после конизации и ампутации шейки матки по поводу CIN уменьшен объем и длина шейка матки уменьшается в объеме и длине. В этой группе беременных критериями невынашивания беременности в являются длина шейки матки при цервикометрии менее 2,5 см и объем менее 12 $см^3$ [11].

Шейка матки является своеобразной «границей», препятствующей восходящему инфицированию за счет совершенных иммунных реакций и тем самым защищает вышерасположенные отделы репродуктивной системы от инфекционной агрессии [13,140]. Ее защитная функция достигается особой анатомо-гистологической конструкцией слизистой оболочки, которая формирует

продольные складки и глубокие железистые крипты, покрытые муцинозным эпителием, вырабатывающим большое количество слизи.

По мнению В.Н. Говалло (1987), гормоночувствительные рецепторы муцинозного эпителия определяют циклическую регуляцию секреторной активности шейки матки с необходимыми количественными и качественными параметрами цервикальной слизи. Рыхлая соединительная ткань с множеством лимфатических и кровеносных микрососудов в структуре цервикального канала обеспечивает в случае необходимости многократное увеличение иммунокомпетентных клеток (плазмоцитов, макрофагов, Т-лимфоцитов). Все эти особенности строения создают высокий антибактериальный потенциал, который реализуется «за счет своеобразной продуктивно-карательной реакции иммунного типа. В то же время длительно существующий хронический цервицит, не поддающийся комплексной патогенетической терапии, свидетельствует о структурно-функциональной неполноценности шейки матки, ее иммунодефицитном состоянии и определенной структурно-функциональной недостаточности» [13].

В нормальных условиях при беременности спазмированное состояние цервикального канала, секреция бактериостатических факторов и выраженная лимфоцитарная инфильтрация эндоцервикса формирует в шейке матки многоплановый барьер для восходящего инфицирования. В исследованиях T. Chimura и соавт. (1993) доказана патогенетическая связь развития хориоамнионита и преждевременных родов со снижением бактериостатических свойств цервикальной слизи.

По данным различных исследователей, антибактериальные свойства шейки матки ощутимо снижаются при обострениях хронического цервицита, дисгормональном эндоцервикозе, эндометриозе, преждевременной возрастной инволюции репродуктивной системы [4, 64, 66, 72, 152].

В связи со снижением иммунных реакций шейки матки при наступлении беременности, возрастает опасность восходящего инфицирования

фетоплацентарной системы и, соответственно, увеличение акушерских и перинатальных факторов риска [13, 72, 187, 201, 213, 214].

Одна из важнейших функциональных особенностей шейки матки – создание анатомической герметизации полости матки на протяжении всей беременности, при сохранении адекватного растяжения цервикального канала в процессе родов. Изменение этого важного физиологического механизма приводит к серьезным осложнениям, в том числе к невынашиванию беременности, преждевременным или затянувшимся родам [23, 24. 60].

Наибольшую роль имеет деформация шейки матки рубцами, обусловленная предыдущими травматичными родами [13, 159, 161].

Возникающее, как правило, во II триместре беременности, дистальное укорочение шейки матки, а также расширение внутреннего зева и пролапс оболочек плода являются признаком истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН), сопровождается нарастающей опасностью восходящего инфицирования [60, 147]. ИЦН отмечается в 1/6 преждевременных родов [52, 60, 85].

В настоящее время ИЦН диагностируется на основании определения длины шейки матки в различные сроки беременности ультразвуковым методом. В большом количестве исследований установлена корреляция между значительным укорочением шейки матки и ранними преждевременными родами [1, 22, 40, 74, 75, 90].

В ряде исследований была установлена патогенетическая связь между укорочением шейки матки, выявленным при ультразвуковом обследовании, свидетельствующим об ИЦН, и частотой экссудативного воспаления плодных оболочек, обусловленного восходящим инфицированием околоплодной среды[207].

При самопроизвольных выкидышах, произошедших в позднее сроки, обусловленных ИЦН, частота восходящего инфицирования последа условно-патогенными микроорганизмами влагалищной флоры, по данным различных исследователей, в среднем достигает 39,3 % [13].

1.5. Влияние местного иммунитета на репродуктивную функцию

Шейка матки имеет автономную иммунную систему, представленную местным и гуморальным иммунитетом [13, 87]. Местный иммунитет формируют лимфоидные структуры и макрофаги стромы шейки матки, иммуноглобулины классов A, M, G и секретируемый местно sIgA [24].

Первую линию защиты составляют IgA и IgM: IgM обладает гемолитическими свойствами и нейтрализующей активностью в отношении бактерий и крупных вирусов, а IgA является типичным иммуноглобулином слизистых оболочек, основной функцией которого выступает блокирование адгезии микроорганизмов к эпителиальным клеткам слизистой оболочки [78]. IgG осуществляет вторичный иммунитет, блокируя макрофаги и стимулируя Т-лимфоциты-супрессоры [24].

Значительную роль в защите половых путей играет система комплемента, вырабатываемая слизистой оболочкой шейки матки и влагалища. Комплемент присоединяется к IgA, что приводит к опсонизации микроорганизмов и последующему фагоцитозу нейтрофилами.

Состояние местного иммунитета является решающим фактором в определении тяжести, продолжительности и рецидивов воспалительных заболеваний шейки матки, папилломавирусных поражений и CIN [17, 45, 52, 64, 70, 71, 163, 216]. Однако иммунная система беременных женщин нацеливается еще более агрессивно на внешние раздражители, формируя при этом иммунорезистентность к плоду [76, 82, 83, 103].

Стероидные гормоны оказывают модулирующее действие на функцию местного иммунитета шейки матки. Так, эстрогены способствуют увеличению толщины эпителия влагалища, секреции муцинов системы комплемента. Обнаружено, что на фоне дефицита эстрогенов развивается дисбиоз влагалища: снижается концентрация лактобактерий и увеличивается количество бактерий фекальной группы [8]. По поводу влияния прогестерона на местный иммунитет

единого мнения нет. Так, ряд авторов считает, что прогестерон ослабляет иммунитет; другие же, наоборот, считают, что при введении прогестерона увеличивается численность клеток Лангерганса [74,75]. Учитывая зависимость иммунного статуса от уровня эстрогенов, можно предположить, что на фоне дефицита эстрогенов прогестерон повышает риск развития воспалительных заболеваний шейки матки и ослабляет местный иммунитет, а на фоне нормального или слегка повышенного во время беременности уровня эстрогенов данный эффект отсутствует [161, 162].

1.6. Роль инфекций в заболеваниях шейки матки и гестационных осложнениях

В 1981 г. Mont Liggins впервые предположил, что клетки воспаления влияют на изменения во внеклеточном матриксе шейки матки, что приводит к ее созреванию. Эта модель породила гипотезу о том, что преждевременные роды, вызванные какой-либо инфекцией, являются просто ускоренным воспалительным процессом, который происходит в норме при физиологическом созревании шейки матки [141, 163, 200].

Предполагается, что инфильтрация лейкоцитов в шейку матки во время родов приводит к деструкции и дезорганизации богатого коллагеном матрикса, что обеспечивает раскрытие шейки [98, 177, 208]. Недавние исследования, сравнивающие шейку матки до, во время созревания и после «вагинальных родов», заставили пересмотреть мнение о клетках воспаления как об инициаторе созревания шейки матки [134, 186, 187, 208]. Экспрессия ИЛ-8 и увеличение числа нейтрофилов наблюдалось после «вагинальных родов», а не во время раскрытия шейки матки, а активность миелопероксидазы как функционального маркера нейтрофилов также не увеличивалась до окончания родов. Таким образом, ученые заключили, что клетки воспаления играют ключевую роль в послеродовом восстановлении шейки матки, а не в ее созревании [185, 187, 208].

Во время родов увеличивается число эозинофилов, а во время созревания увеличивается число тканевых моноцитов в шейке матки, но не в периферической крови. Макрофаги становятся активированными и происходит более быстрое обновление клеток, в связи с чем явного изменения в их числе не происходит [163, 210].

Среди всех преждевременных родов 25–40 % вызваны инфекциями [3, 52, 54, 157, 172]. Способность антагонистов Толл-подобных рецепторов 4-го типа подавлять вызванные инфекциями преждевременные роды подтверждает гипотезу о влиянии инфекционных и воспалительных процессов на исход беременности [135]. Понимание механизмов, лежащих в основе данного процесса, необходимо для подбора правильной терапии [135, 137, 213].

Недавние исследования показали, что механизм ремоделирования шейки матки в преждевременных родах значительно отличается от нормального и не является просто акселерацией естественного процесса. Тот факт, что клетки воспаления достаточны, но не необходимы для созревания шейки матки, наводит на мысль, что существует более чем один механизм этого процесса. Также показано, что предложенная 30 лет назад модель Liggins о том, что клетки воспаления потенцируют изменения во внеклеточном матриксе и приводят к созреванию шейки матки, является правильной для инфекционно-стимулированных преждевременных родов, но не нормального своевременного созревания шейки матки [178, 214].

Эпителий шейки матки секретирует цито- и хемокины, некоторые клетки воспаления и антимикробные факторы. К тому же эпителий продуцирует рецепторы к бактериям и вирусам (Толл-подобные 2–5-го типов), антимикробные и протеазные ингибиторы [134, 152, 216].

Барьерные свойства цервикального эпителия регулируются белками межклеточного пространства. Во время беременности наблюдаются изменения в протеинах плотного контакта, таких как клаудин 1 и 2, а также преобразования в полярности эпителиоцитов [178, 216]. Хотя до конца функция эпителиальной дифференцировки и функции белков плотных контактов в созревании шейки

матки не ясна, те изменения, которые наблюдаются в норме, и неправильная экспрессия в преждевременных родах и переношенных беременностях заставляют предположить, что данные белки обеспечивают барьерную защиту во время беременности [164, 209, 217].

При различных патологиях шейки матки у беременных происходит нарушение барьерной роли цервикальной слизи и распространение воспаления на эндометрий, а также нижний полюс плодного яйца с неблагоприятными последствиями для развивающегося плода. По данным исследований, в цервикальной слизи обычно находятся многочисленные микроорганизмы, попадающие туда из влагалища [106, 116, 118, 203, 216].

Частота встречаемости воспалительных заболеваний шейки матки у женщин, страдающих привычным невынашиванием, достаточно высока. По данным ряда исследований, эрозия шейки матки с цервицитами составляет 52,2 % воспалительных заболеваний гениталий, которыми страдают пациентки с привычной потерей плода, т.е. встречаются в 2,5 раза чаще, чем у женщин контрольной группы [22, 72, 76].

Папилломавирусная инфекция. ПВИ занимает одно из ведущих мест ввиду повсеместной распространенности. Ученые считают, что во время беременности изменяется иммунный статус, что приводит к стимуляции репликации ВПЧ (Human papillomavirus), ранее находящегося в латентной форме. Возросшее количество вируса может влиять на эмбриогенез и поражать синцитиотрофобласт [9, 15, 100, 101, 176.

По данным, опубликованным ГБУЗ МО МОНИИАГ, среди 700 пациенток, поступивших на обследование во время беременности, ВПЧ определялся у 2/3 пациенток, в том числе, у беременных с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN) ВПЧ выявлен у 95,5 %; у 1/3 беременных с эктопией, более половины беременных с лейкоплакией шейки матки; после хирургического лечения CIN – 42,0 %, при полипах эндоцервикса – 38,8 %. Замечено, что при неизмененной шейкой матки ВПЧ выявлялся у каждой третьей беременной (34,0 %) [24, 58].

Исследования K.H. Fife (1996) показали, что со сроком гестации уровень ВПЧ в плаценте увеличивается. В качестве причины ученые отмечают изменение иммунитета и стимуляцию стероидными гормонами во время беременности, которые интенсивнее запускают репликацию по мере увеличения срока гестации. Молекулярные механизмы влияния ВПЧ на плацентарную ткань in vitro изучали L.M. Gomez et al. 2008; S. Bolenouar et al. 2010; C. Weyn et al., 2011 [109, 130, 215].

В исследованиях in vitro было продемонстрировано трансплацентарное поражение плода ВПЧ [144, 212]. Недавние исследования показали, что инфицирование плаценты ВПЧ, также могут быть фактором риска спонтанных преждевременных родов [201, 206]. Для оценки цервикальной неоплазии, атипии, дисплазии и инфекции, в том числе ВПЧ, разработаны цервикальные цитологические скрининг-тесты – широко доступные дешевые методы. Однако клиническая значимость данных тестов с целью оценки исходов беременности пока не ясна. Для решения данного вопроса американскими учеными было проведено исследование длительностью 11 лет, включающее 13 983 случая, в результате которого было обнаружено, что инфицирование ВПЧ повышает риск преждевременных родов, а с помощью простого скрининг-теста на ПВИ можно предсказывать исходы беременности. Также было показано, что инфекция шейки матки, вызванная высокоонкогенным ВПЧ (ПЦР-диагностика), проявляется тромбозом плаценты, и так же, как и низкоонкогенные ВПЧ, приводит к преждевременным родам [200].

В ряде исследований выяснено, что ВПЧ-инфекция самое большее влияние оказывает на прерывание беременности в начале I триместра. Доказано, что количество случаев наступления беременности (при оплодотворении in vitro) в группе женщин с подтвержденным ВПЧ-инфицированием в 2 раза ниже, чем у пациенток без ВПЧ-инфекции [96, 206, 215, 221].

В работах Paul L. Hermonat (1997, 2008) доказывается, что синцитиотрофобласт ворсин – это клеточная мишень для папилломовируса. Доказательством этому явился рост клеток трофобласта под влиянием папилломавирусов высокого канцерогенного риска в лабораторном эксперименте.

Это обусловлено в первую очередь тем, что в имплантационный период гестации бластоциста не имеет значимых механизмов защиты и качество имплантации зависит от состояния эндометрия, и в том числе от его инфицированности. В материалах спонтанных абортов в I триместре в 15 из 25 случаев (60 %) определялся ВПЧ высокого канцерогенного риска (16-го типа), в то время как в группе сравнения среди медицинских абортов без ВПЧ – только в 3 из 15 случаев (20 %) [96, 219].

М.А. Чистяков (2007), обнаружив ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР), в децидуальных клетках в составе базальной пластины плаценты, в эпителиоцитах эндометриальных желез, в покровном маточном эпителии и децидуальных клетках плодных оболочек, в материале 16 % самопроизвольных выкидышей, подтвердил гематогенный, через поврежденный эндометрий, и восходящий, через маточный покровный эпителий, пути инфицирования папилломавирусной инфекцией [96].

В течение I триместра «формирующиеся маточно-плацентарно-эмбриональные взаимоотношения облегчают реализацию ВПЧ в окружающем эндометрии, что приводит к самопроизвольным выкидышам и неразвивающимся беременностям инфекционного генеза» [96].

В ряде исследований выявлено, что у беременных с заболеваниями шейки матки в большем количестве, чем в группе сравнения, выявляются случаи урогенитального инфекцирования бактериальной и вирусной природы, преимущественно сочетанные формы [17, 25, 217].

Некоторые исследователи доказывают выявление этого вируса в околоплодных водах в 23 % и при целом плодном пузыре [147]. В результате работы доказано, что передача ВПЧ через амниотическую жидкость обеспечивает вертикальный путь передачи и родоразрешение путем кесарева сечения не может защитить новорожденных от инфицирования.

Ряд исследований доказывает, что 70 % проб спонтанных выкидышей содержит ВПЧ высокого онкогенного риска [147].

Проведенные исследования доказывают, что ВПЧ влияет на имплантацию бластоцисты, способствует патологическим изменениям в трофобласте,

провоцируют спонтанные аборты в I триместре беременности, что может быть связано в том числе и с изменением иммунорегуляторных механизмов [96, 109, 128, 144, 165, 193].

Микоплазмы. В исследовании А.Я. Монастыренко (1985) выявлено, что воспалительные заболевания шейки матки, сопровождающиеся высеваемостью M. Hominis, часто колонизирующая генитальный тракт микроорганизм, сочетаются с цервицитом более чем в половине наблюдений. Также у данного контингента пациенток выявлена большая частота осложнений, таких как угроза прерывания беременности, поздний токсикоз беременных, аномалии прикрепления плаценты, преждевременная ее отслойка, а также лихорадочное состояние в родах, кровотечения в последовом и раннем послеродовом периодах, в 5 раз выше (по сравнению с популяцией) показатели перинатальной смертности и в 2,5 раза чаще наблюдались пороки развития плода [148].

По мнению некоторых исследователей, вагинальная Ureaplasma является причиной преждевременных родов, т.к. в 33 % она была обнаружена у пациенток с преждевременными родами и у 17 % пациенток со своевременными родами [149, 204].

Бактериальный вагиноз. В 90-х годах бактериальный вагиноз достоверно считался фактором риска преждевременных родов T. Kurki (1992), P.E. Hay (1994). Современное представление несколько другое: бактериальный вагиноз обнаруживается у 20 % беременных и небеременных женщин, и в норме доминирующие лактобактерии во влагалищной флоре замещают грамотрицательные кокки и микоплазмы/уреаплазмы [32, 198]. Авторы считают, что отсутствие вагинальных лактобактерий является лучшим прогностическим фактором преждевременных родов по сравнению с присутствием M. hominis.

Также стоит отметить, что бактериальный вагиноз является кофактором в развитии предраковых заболеваний шейки матки [32, 67, 94,153, 198].

Хламидийная инфекция. Считается, что данная инфекция в большей степени приводит к воспалительным заболеваниям малого таза, трубно-

перитонеальному бесплодию, эктопическим беременностям и хроническим абдоминальным болям [171, 217].

Во время беременности хламидийная инфекция может приводить к самопроизвольному выкидышу, преждевременному разрыву околоплодных оболочек, преждевременному рождению плода с низким весом и перинатальной смертности, а также быть причиной неонатальных конъюнктивитов и респираторных инфекций [146, 171, 191, 209].

Вирус простого герпеса. Существуют работы, посвященные оценке влияния вирусов 1–2-го типов на частоту неразвивающихся беременностей [16, 201].

Цитомегаловирусная инфекция. В последнее время отмечается значительный рост заболеваемости ЦМВИ урогенитального тракта, особенно в группе больных с ВЗОМТ, обусловленными патогенными и условно-патогенными возбудителями ЦМВИ, может вызвать у женщин цервицит. Исследования доказывают, что ЦМВИ может быть причиной развития хронического эндометрита и хронического сальпингоофорита [58].

Таким образом, воспалительные заболевания влагалища и шейки матки оказывают неблагоприятное воздействие на течение беременности и развивающийся плод. В связи с этим необходимо при обследовании беременных проводить бактериологическое и бактериоскопическое исследования половых путей.

При выявлении патологических картин биоценоза влагалища и обнаружении генитальных микоплазм необходимо проводить своевременное лечение, направленное на нормализацию микрофлоры влагалища. Это будет способствовать созданию благоприятных условий для дальнейшего прогрессирования беременности и нормального течения родов и послеродового периода, что в конечном итоге ведет к снижению частоты осложнений беременности, перинатальной смертности и пороков развития плода [58, 64, 103].

1.7. Современные методы диагностики заболеваний шейки матки

Одним из главных высокоинформативных и общедоступных методов для диагностики патологии шейки матки является кольпоскопия. Задача кольпоскопии – оценить состояние эктоцервикса, вульвы и влагалища, выявить очаги и границы поражения, дифференцировать доброкачественные изменения от злокачественных для осуществления прицельной биопсии, что увеличивает информативность диагностики [53, 69, 99, 102, 108].

Расширенная кольпоскопия. При проведении кольпоскопической диагностики оценивают зону стыка эпителиев. Метод позволяет выявлять и патологию визуально неизмененного эпителия.

Аномальные кольпоскопические картины:

- ацетобелый эпителий,
- мозаика,
- пунктация

Незначительные поражения включают тонкий АБЭ с неравномерными «географическими» краями, может наблюдаться нежная мозаика и нежная пунктация. Типично для CIN I.

Выраженные значительные изменения характеризуются: плотным АБЭ, быстрым побелением, наличием четкой границы, ороговевающих желез, грубой мозаикой и грубой пунктацией. Изменения сохраняются длительно.

Кольпоскопическая картина, позволяющая заподозрить инвазивную карциному, охватывает атипические сосуды, экзофитные поражения, некроз, изъязвления, неоднородную поверхность новообразования

К кольпоскопическимм признакам тяжелого поражения также относятся:

- «Признак внутренней границы»
- «Признак гребня»
- Атипические сосуды [53, 69].

Характеристика различных клинических картин при стандартной кольпоскопии представлена в таблице 6.

Таблица 6 – Характеристика различных клинических картин при расширенной кольпоскопии.

Картина при кольпоскопии	Характеристика
Ацетобелый эпителий	Участки побеления эпителия после обработки раствором уксусной кислоты. В зависимости от интенсивности выделяют беловатый белый густой белый
Пунктация нежная пунктация грубая пунктация	Иод-негативный участок, покрытый одинаковыми по размеру красными точками. Гистологически красные точки – это соединительно-тканные сосочки многослойного плоского эпителия, в которых визулизируются петли капилляров Мелкие одинаковые, равномерно расположенные точки Крупные, рельефные, неравномерные точки
Мозаика нежная мозаика грубая мозаика	Многоугольные участки, разделенные красными нитями капилляров, создающими рисунок мозаики Сетчатая мраморность, не возвышается над окружающими тканями Напоминает булыжную мостовую и представляет собой островки различной величины и формы с выраженными бороздами интенсивного красного цвета. При обработке раствором уксусной кислоты картина грубой мозаики становиться более отчетливой
Атипические сосуды	сильно извитые или резко обрывающиеся, штопорообразные, шпилькообразные, имеют вид запятых или петель. После обработки раствором уксусной кислоты сокращения атипических сосудов не происходит из-за отсутствия в них нормального мышечного слоя. Отсутствие такой реакции – важный признак атипии
Признак внутренней границы	пограничная линия внутри поражения, т.н. «поражение в поражении»
Признак гребня	непрозрачный гребневидный АБЭ у сквамозно-цилиндрического стыка, достоверный признак умеренной или тяжелой дисплазии CIN II-III (HSIL) у молодых женщин с ВПЧ

DySIS-кольпоскопия. В 1995 г. впервые внедрены кольпоскопы нового поколения, основывающиеся на применении динамического спектрального анализатора (DSI) и динамической спектральной системы отображения (dynamic spectral imaging system) – DySIS [209].

Динамическая спектральная визуализация – способ диагностики, включающий одновременное измерение пространственных, временны́х и спектральных изменений в исследуемой ткани, которое происходит при помощи совокупного возбуждения ткани специальными химическими агентами и светом. Основная ценность методики состоит в неинвазивности обнаружения in vivo изменений в ранний период, происходящих в эпителиальных тканях по мере течения неоплазии и рака, с фиксированием степени этих изменений [145, 180, 189].

Работа кольпоскопов нового поколения основана на применении динамической спектральной системы отображения (DySIS). Разработка К. Баласа дала перспективные результаты в исследованиях количественного измерения и отображении динамических характеристик рассеянного света от эпителия, после обработки уксусной кислотой, обычно используемой в традиционной кольпоскопии. Это позволяет существенно улучшить диагностику CIN высокой степени среди поражений с низкой степенью или отсутствием злокачественности [28, 39, 109, 125, 160, 196].

Замер ацетобелого эффекта в автоматическом режиме серией снимков в течение 240 с фиксируется в компьютере. Далее программное обеспечение производит обработку снимков и расчет ацетобелого эффекта[122,145].

По окончании осмотра полученная информация кратко представлена в виде цветной карты, которая накладывается на полученные снимки ткани, для уточнения локализации и степени поражений шейки матки (рис 1, С).

Цветные стрелки (рисунок 1, В и С) на изображении с ацетобелым эффектом и на цветной карте шейки матки, соответствуют кривым линиям на графике (рисунок 1, D). Для этих кривых параметр интеграла (С, В) вычислен для

каждой точки изображения, и диапазоны значения параметра представлены различными цветами, что и составляет цветную карту (рис 1, С) [122, 145] .

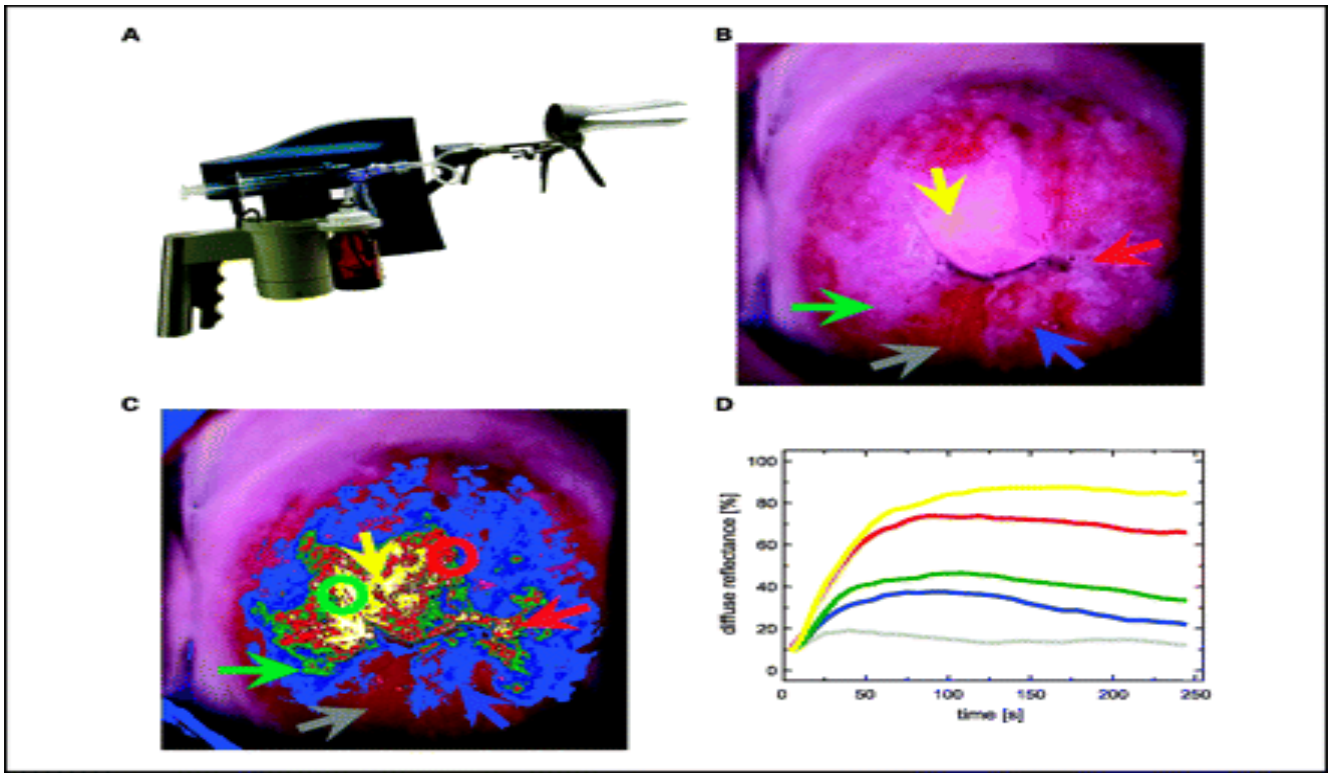


Рисунок 1 – Создание DySIS-карты после завершения исследования [144, 173].

Поражения высокой степени соответствуют красным. желтым и белым областям; точка биопсии выбирается с помощью метода DySIS-кольпоскопии (зеленый круг). На рисунке 1D, для сравнения представлена точка биопсии выбранная врачом, при использовании методики обычной кольпоскопии (красный круг) [122, 145].

В ходе проведенных исследований были получены и опубликованы некоторые закономерности. Процесс DySIS-кольпоскопии:

1. Стандартизируется в результате уменьшения влияния субъективного фактора.

2. Количественно оценивает АБЭ для выявления подозрительных зон поражения.

3. Обеспечивает точный выбор зоны биопсии и контроль процесса ее забора.

4. Формируется расширенная кольпоскопическая электронная карта [39, 122, 145, 196].

DySIS-кольпоскопия отвечает требованиям Директив ЕС (2010), а также одобрена Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA, США) (К092433) в 2011 г., Национальным институтом здоровья и клинического совершенствования Великобритании (NICE) в 2010 г. С 2011 г. применяется в 29 странах (Израиль, Испания, Голландия, Чехия, ОАЭ, Франция, Турция, Италия, Бельгия, Грузия, Казахстан, Румыния, Болгария, США и др.). В 2016 г. зарегистрирована к применению в Российской Федерации.

По мнению исследователей, новый метод DySIS-кольпоскопии, высоко чувствительный в выявлениях поражений шейки матки тяжелой степени, в руках квалифицированного кольпоскописта позволяет увеличить эффективность диагностики более 80 % [28, 39, 119, 160, 196].

1.8. Современная тактика лечения доброкачественных заболеваний шейки матки

В настоящее время разработана тактика ведения пациенток с патологией шейки матки [41].

К лечению истинной эрозии приступают после детального исследования шейки матки и дифференциальной диагностики с эктопией, раком шейки матки и твердым шанкром:

1. Лечение основного заболевания, способствовавшего формированию эрозии.
2. Лечение воспалительного процесса шейки матки и влагалища (при наличии).
3. Улучшение репаративных процессов.

При неосложненной, врожденной и приобретенной формах эктопии местную терапию не применяют, в тактике ведения прибегают к диспансерному наблюдению.

При осложненной форме эктопии, эктропионе, пациенткам, планирующих беременность и роды, необходимо провести сочетанное лечение в 3 этапа [19, 20, 27, 194]:

I – санация влагалища;

II – при отрицательном ВПЧ-тесте (ПЦР-диагностика) – локальная терапия: химическая коагуляция шейки матки (аппликация солковагина), криодеструкция, лазеркоагуляция;

III – восстановление нарушений микробиоценоза влагалища, изменений гормонального и иммунного фона.

При обнаружении полипов цервикального канала требуется проведение полипэктомии с раздельным диагностическим выскабливанием (РДВ) матки и цервикального канала.

При лейкоплакии используют деструктивные хирургические методы.

При эндометриозе показана лазеркоагуляция или криодеструкция шейки матки.

При кондиломах и папилломах применяют электро-, крио- или лазердеструкцию.

При подборе способа терапии доброкачественных процессов и предраковых заболеваний шейки матки следует добиваться соблюдения двух главных принципов:

1) надежное излечение, в результате которого достигается профилактика рецидивов заболевания;

2) выбор органосохраняющих и щадящих способов лечения у женщин репродуктивного возраста, планирующих рождение детей [41].

С целью лечения CIN используют аблативные и эксцизионные методики. Аблация (син.: деструкция, коагуляция), при проведении которой поражение разрушается, подразумевает электро-, лазерную и криоаблацию. К ее недостаткам можно отнести отсутствие материала для гистологического исследования ткани, поэтому перед лечением необходимо провести тщательное кольпоскопическое исследование и биопсию, чтобы исключить инвазивное заболевание [90].

Эксцизионные методы, обеспечивающие забор образца ткани для гистологии, подразумевают конизацию скальпелем и петлевую электрохирургическую эксцизионную процедуру (LEEP или LLETZ).

Из более приемлемых для врачей акушеров-гинекологов методов выделяют радиоволновой метод, так как возможно гистологическое исследование удаленного материала. Это является его принципиальным отличием от лазерной и криодеструкции (при их применении материала нет) и от электроножевого лечения, при котором ткани подвергаются обугливанию. Патологические участки вульвы, влагалища и шейки матки удаляют под местным обезболиванием радиохирургическим методом («Surgitron») с применением электрода типа «петля» в режиме «разрез и коагуляция» (мощностью 2–4 ед.). Использование высокочастотных волн (3,8 МГц) обеспечивает бесконтактный разрез ткани, способствует безболезненному и бескровному удалению полиповидных образований без травматизации окружающих тканей и получению полноценного материала для гистологического исследования [61].

При проведении эксцизии необходимо удалять ЗТ единым блоком, поскольку пофрагментное удаление способно повлиять на гистопатологическую оценку, а при микроинвазивном заболевании – сделать невозможной точную оценку глубины поражения или адекватности эксцизии в удаленных тканях. Эксцизию следует особенно осторожно применять у пациенток, не реализовавших репродуктивную функцию, поскольку, согласно результатам анализа, эта процедура выступает фактором риска преждевременных родов [11].

Индивидуальный подход к лечению каждой пациентки зависит от возраста, анамнеза, тяжести поражения, типа ЗТ, желания в дальнейшем планировать беременность, оснащенности лечебно-профилактического учреждения и опыта врача.

Тактика ведения пациенток с CIN I в биоптате. Для CIN I характерен высокий уровень спонтанной регрессии и низкий – прогрессии данных поражений.

На данный момент нет четкого алгоритма ведения пациенток с CIN I.

При ведении пациенток с CIN I необходимо активное наблюдение с применением цитологического исследования и кольпоскопии, однако оперативное лечение, как правило, можно не использовать в течение 1,5–2 лет по причине возможного спонтанного регрессирования процесса у молодых женщин [55, 56, 70, 112, 121, 132].

Показания для применения аблации или эксцизии пациенткам с CIN I: неудовлетворительные результаты кольпоскопии, обширное поражение, персистенция CIN I более 18 мес, возраст пациентки старше 35 лет, нежелание пациентки посещать врача регулярно.

Тактика ведения пациенток с CIN II/III в биоптате.

в активном лечении.

CIN II/III относятся к предраковым поражениям, отличаются более частым персистированием и прогрессированием, чем регрессированием, существенным риском трансформации в рак шейки матки, и, следовательно, должны подлежать в активному лечению (кроме CIN II/III у беременных и CIN II у юных женщин).

К методам выбора неоспоримо должны быть причислены эксцизионные способы лечения (петлевая эксцизия или конизация) в противовес деструктивным, потому что конизация позволяет взять качественный материал для гистологического исследования, что дает врачу объективные данные о патологическом процессе [21, 40, 41].

Эксцизия рекомендуется в следующих случаях: значительная площадь поражения, несовпадение цитологического и кольпоскопического заключения, рецидив заболевания, неудовлетворительные результаты кольпоскопии (ЗТ 3-го типа, т.е. поражение локализуется в цервикальном канале и визуализация при кольпоскопии невозможна) [41].

Вид иссечения ЗТ зависит от типа (обычно минимум на 6 мм от эпителиальной поверхности) (IFCPC, 2011).

Эксцизия 1-го типа используется в том случае, если ЗТ 1-го типа – изменения находятся полностью на экзоцервиксе независимо от размера. Глубина иссечения – 7 мм.

Эксцизия 2-го типа используется в том случае, если ЗТ относится ко 2-му типу. Глубина иссечения 10 мм.

Эксцизия 3-го типа используется, если стык МПЭ и ЦЭ: 1) частично визуализируется; 2) не визуализируется; 3) имеется экзоцервикальный визуализируемый компонент. Глубина иссечения – 15 мм.

Выскабливание цервикального канала проводят в следующих ситуациях: наличие CIN в биопсии с экзоцервикса, при проведения полипэктомии цервикального канала, при визуальном выявлении патологи с переходом в цервикальный канал, при выявлении результатов цитологического исследования цервикального канала LSIL или HSIL, при неудовлетворительной кольпоскопии при наличии ВПЧ-высокого канцерогенного риска и/или аномальных результатах цитологии, с целью контроля результатов лечения (при подозрении на рецидив) [51].

В соответствии с клиническими рекомендациями Ассоциации онкологов России, лечение CIN III в нашей стране проводится онкологами.

При тяжелой дисплазии (CIN III) и внутриэпителиальном раке шейки матки (карцинома in situ) проводят конизацию шейки матки с выскабливанием оставшейся части цервикального канала и (при наличии показаний) слизистой полости матки. При гистологическом подтверждении диагноза в случае отсутствия атипических клеток в краях резекции и соскобе из оставшейся части цервикального канала упомянутый объем оперативного вмешательства считают адекватным.

Пациентки с пролеченной патологией шейки матки подлежат диспансерному наблюдению на протяжении 1 или 2 лет – в зависимости от наличия либо отсутствия сопутствующей дисплазии шейки матки (с проведением кольпоцитологического контроля каждые 3 месяца) [21, 34, 49].

Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) является причиной примерно 40 % случаев потерь беременности во II триместре. ИЦН разделяют на органическую и функциональную. Органическая (или посттравматическая, или вторичная) ИЦН развивается как результат механического расширения

цервикального канала при предшествующих выскабливаниях полости матки или глубоких разрывов шейки матки при патологических родах [3, 18, 22, 80].

Развитие функциональной ИЦН чаще всего связывают с эндокринными нарушениями или неспецифической дисплазией соединительной ткани. У каждой третьей пациентки с гиперандрогенией рзвивается функциональная ИЦН [3, 76, 80].

При отсутствии беременности ИЦН диагностируют и лечат, основываясь на лабораторных, клинико-анамнестических, инструментальных данных. Диагноз ИЦН подтверждают в случае свободного введения в цервикальный канал расширителя Гегара № 6 во вторую фазу менструального цикла. Необходимо заметить, что точная диагностика ИЦН, по мнению ряда ученых, возможна только на этапе беременности, т.к. в этом случае имеются реальные условия функциональной оценки состояния шейки матки и ее истмического отдела [80].

При выраженных анатомических изменениях шейки матки старыми разрывами (если это единственная причина невынашивания), цервико-вагинальными свищами, необходимо применение хирургического метода до беременности (пластика шейки матки, фистулопластики) [80].

При выполнения органосохраняющих хирургических процедур при отдельных формах предраковых заболеваний и раке шейки матки в объеме, позволяющем пациентке реализовать репродуктивную функцию, одной из наиболее актуальных проблем является наступление и пролонгирование последующей беременности [42, 48, 57, 111, 116, 128, 173, 210]. Ученые выдвигают точку зрения, что беременность, наступившая после вагинальной трахелэктомии, обладает высоким риском по причине того, что у 50 % пациенток родоразрешение происходит преждевременно, в основном в результате преждевременного излития околоплодных вод при разрыве плодного пузыря [210].

У пациенток, подвергшихся оперативным вмешательствам на шейке матки выявлено существенное уменьшение ее длины, у части пациенток - отсутствие ее влагалищной порции. В таком случае коррекция ИЦН в период беременности –

технически трудная задача. С учетом 70–90 % эффективности методики нецелесообразной является повторная коррекция ИЦН вагинальным доступом при возникновении потерь беременности у таких пациенток. Для решения проблемы такого рода в 1965 г. R.C. Benson предложил методику применения цирклажа, выполняемого абдоминальным доступом. В настоящий момент данный метод все чаще проводят лапароскопическим доступом или с применением робототехники. Лапароскопический метод также высокоэффективен [48, 116, 154, 168, 179].

В МОНИИАГ с 2011 г. используется цирклаж матки. Большинство операций выполнены лапароскопически, возможен также вагинальный доступ с применением цервико-истмического цирклажа матки у пациенток с сохраненной длиной шейки матки и потерями беременности в анамнезе. Цирклаж матки выполняется во всех случаях на этапе подготовки к беременности с применением полипропиленового протеза Gyneesh Softtm или мерсиленовой лентой [57]. Перед оперативным лечением следует провести тщательное бактериологическое исследование и антибактериальную терапию с целью профилактики, так как при ИЦН очень часто полость матки инфицирована ввиду отсутствия герметизации истмического отдела шейки матки. В этих случаях целесообразно абдоминальное оперативное родоразрешение [57].

Хирургическую коррекцию функциональной ИЦН проводят при беременности [80, 83]. Оперативное лечение ИЦН обычно проводят на 13–27-й неделях беременности. Срок оперативного лечения определяют индивидуально, с учетом времени развития клинических признаков ИЦН.

Для профилактики восходящего инфицирования проводят операцию на 15–19-й неделях, когда отсутствует значительное укорочение шейки матки и расширение цервикального канала. По мере роста беременности возрастает нагрузка на истмическую часть, что способствует пролабированию плодного пузыря, благоприятствует восходящему инфицированию его нижнего полюса из нижних отделов генитального тракта, так как нарушается барьерная антимикробная функция содержимого канала шейки матки. Помимо этого, плодный пузырь, опускаясь в цервикальный канал, способствует

прогрессированию расширения. В связи с этим эффективность хирургического лечения на более поздних сроках беременности при выраженных клинических признаках ИЦН снижается [80, 83].

Консервативные методы коррекции ИЦН используются только при размягчении и укорочении шейки матки, а также с целью прогрессирования раскрытия шейки матки [5, 22, 80, 83, 95].

При наличии выраженных признаков ИЦН консервативные методы малоэффективны, однако могут быть использованы дополнительно после наложения швов на шейку матки, для уменьшения давления на истмическую часть шейки матки во избежание более тяжелых последствий ИЦН (свищи, разрывы шейки матки) [76, 80, 83].

Таким образом, вовремя диагностированная ИЦН с рациональной этиотропной терапией, включающей медикаментозную терапию, направленную на пролонгирование беременности, позволяет закончить беременность своевременно с благоприятным перинатальным исходом. При данной патологии избежание преждевременных родов – трудная задача, поскольку причиной является не только ИЦН, но и степень инфицирования. Однако, включая противовоспалительную терапию в курс лечения, можно пролонгировать беременность и добиться более благоприятного ее исхода для плода.

Консервативные способы лечения ИЦН применяют при отказе пациентки от оперативного вмешательства либо в случаях, когда оно невозможно ввиду запоздалой диагностики ИЦН (например, после 28 нед. беременности) [92, 97, 116]. Однако эффективность таких методов при выраженной ИЦН, деформации шейки матки разрывами 2-3 степени, пролабировании плодного пузыря очень мала [83].

В то же время на данный момент четко не выработан план подготовки в прегравидарный период пациенток с привычным невынашиваением беременности и патологией шейки матки, отсутствуют регламентирующие документы, рекомендации по ведению беременных с патологией шейки матки. В большинстве имеющихся руководств по кольпоскопии также отсутствуют сведения об

особенностях шейки матки при привычном невынашиваении беременности [6, 14. 53, 69, 70, 73, 76, 80, 83].

В течение долгого времени предпочтение отдавалось наблюдательному подходу при обнаружении патологии шейки матки у женщин планирующих беременность в отсроченном периоде, с обследованием пациенток только в позднем послеродовом периоде. Однако длительно нелеченные заболевания шейки матки опасны прогрессированием процесса, восходящей инфекцией органов малого таза, снижением функциональной полноценности шейки матки, что может поставить под сомнение судьбу вновь наступившей беременности, особенно у пациенток с ПНБ [36, 40, 43, 50, 58, 64, 70, 108].

В ходе ряда исследований доказано, что коагуляционные методы лечения шейки матки не приводят к укорочению шейки и развитию в связи с этим ИЦН при наступившей беременности. У больных, подвергшихся хирургическому лечению патологии шейки матки, течение последующей беременности осложняется угрозой прерывания беременности до 66,0 %, репродуктивные потери, по литературным данным, составляют от 12,0 до 20,0 %, преждевременные роды – от 14,7 до 16,0 % [11]. Однако ведение беременности по разработанным методикам [11] позволяет минимизировать вышеуказанные осложнения.

Дискуссионным остается вопрос о ведении пациенток с CIN I/II на прегравидарном этапе [41].

Таким образом, рост онкологической заболеваемости у пациенток репродуктивного возраста, высокая инфицированность ВПЧ, отсутствие данных в отечественной литературе о тактике ведения пациенток с привычным невынашиванием беременности при наличии патологии шейки матки определяет актуальность данной медико-социальной проблемы.

1.9. Заключение

Важная роль шейки матки в репродуктивной системе женщин обусловлена ее структурно-функциональными особенностями, во многом определяющими

возможность полноценного оплодотворения, неосложненного вынашивания беременности и своевременных родов. Ввиду роста числа первородящих старше 30–35 лет точка зрения, что терапию заболеваний шейки матки следует проводить только после родов, приводит к увеличению заболеваний шейки матки у женщин активного репродуктивного возраста, в том числе у пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе.

Пациентки, имевшие неблагоприятный исход беременности в анамнезе, находящиеся в группе риска, нуждаются в индивидуальном подходе [52, 88, 85]. Особенно это касается пациенток с заболеваниями шейки матки в период планирования беременности.

Учитывая большое количество исследований, посвященных прегравидарной подготовке пациенток с привычной потерей беременности, не выработан алгоритм обследования и ведения пациенток с заболеваниями шейки матки. За последние несколько лет появились работы по изучению особенностей заболеваний шейки матки у женщин с эндокринной формой бесплодия (Назаренко Е.Г., 2007), миомой матки (Шиляева А.Ю., 2009), при сочетанных заболеваниях матки (миома, аденомиоз и гиперплазия эндометрия) у женщин репродуктивного возраста (Ша-Ша, 2013). В то же время практически отсутствуют исследования об особенностях ведения пациенток с заболеваниями шейки матки и привычным невынашиванием беременности, тактики на этапе планирования беременности.

С другой стороны, учитывая роль инфекционных агентов в невынашивании беременности (а шейка матки, выполняет барьерную функцию), это, безусловно, определяет необходимость комплексного углубленного обследования шейки матки у женщин с привычным невынашиванием беременности.

Все эти нерешенные вопросы определили цель и задачи настоящего исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материал исследования

С целью выявления особенностей заболеваний шейки матки у пациенток с привычным невынашиванием беременности, а также разработки тактики подготовки пациенток с привычным невынашиванием беременности в анамнезе и заболеваниями шейки матки к предстоящей беременности мы провели:

– ретроспективный анализ амбулаторных карт 120 беременных с привычным невынашиванием беременности в анамнезе, обратившихся в НПО ГБУЗ МО МОНИИАГ в 1 триместре беременности, которые составили I группу;

– проспективное обследование 100 пациенток с привычным невынашиванием беременности в анамнезе на этапе прегравидарной подготовки, обратившихся за консультативной помощью в НПО ГБУЗ МО МОНИИАГ, которые составили II группу.

Критерии включения в исследование

Пациентки с 2 и более потерями беременности в анамнезе. Исключение генетических (хромосомные аномалии), врожденных анатомических патологий.

Критерии исключения из проводимого исследования

1. Период лактации.

2.Наличие декомпенсированных хронических соматических заболеваний или острых состояний, способных существенно изменить результат исследования.

3. Системные поражением соединительной ткани (аутоиммунные заболевания).

4. Острая и хроническая почечная и печеночная недостаточность.

5. Женщины, одновременно получающие другую противовирусную или иммуномодулирующую терапию.

6. Пациентки после пересадки органов, применяющие иммуносупрессивную терапию.

7. Пациентки с выявленным гепатитом В и С, ВИЧ-инфицированные.

8. Пациентки с инфекционным мононуклеозом, ассоциированным с цитомегаловирусом и вирусом Эпштейна–Барр.

2.2. Методы исследования

Для выполнения поставленных в работе задач при обследовании пациенток использованы следующие методы:

1. Общеклинические: сбор соматического и гинекологического анамнеза, оценка преморбидного фона, лабораторные исследования (клинические анализы крови, мочи, биохимия крови, гемостазиограмма, гормоны крови, исследование на антифосфолипидный синдром [АФС], волчаночный антиген, серологическое исследование вирусной инфекции).

2. Микроскопия отделяемого влагалища и цервикального канала.

3. Бактериологическое исследование отделяемого цервикального канала.

4. ПЦР-диагностика инфекций половых путей, включая хламидии, ВПГ, ЦМВ, ВПЧ (его тип), во всех случаях определялось количество возбудителя (соскоб цервикального канала) инфекции в клинической лаборатории ГБУЗ МО МОНИИАГ.

5. Посев на микоплазмы, уреаплазмы (мазок отделяемого цервикального канала).

6. Жидкостная цитология смешанного соскоба шейки матки.

7. Расширенная кольпоскопия.

8. DySIS-кольпоскопия.

9. УЗИ органов малого таза.

10. Биопсия шейки матки с морфологическим исследованием биоптата (по показаниям).

2.2.1. Клинические методы исследования

При сборе анамнеза внимание уделялось возрасту менархе, характеру становления и возможным причинам нарушений менструальной функции, наличию экстрагенитальной патологии и гинекологических заболеваний.

Выясняли репродуктивный анамнез: исходы беременностей (роды, аборты, эктопическая беременность), применяемые пациентками методы и средства контрацепции, уделяли внимание имеющимся в анамнезе ЗППП. Особое внимание уделяли имеющимся ранее заболеваниям шейки матки, длительности выявленной патологии, применяемым методам лечения, выявляли факторы, способствующие развитию рецидивов.

Проводили анализ жалоб пациенток: наличие локальных проявлений, характер течения инфекции и т.д.

Используя морфограмму J. Docourt, J. Doumic, мы оценивали тип телосложения, конституционные особенности, характер развития вторичных половых признаков при осмотре пациенток, оценивалась степень выраженности ожирения, его тип, степень выраженности гирсутизма, проводилось исследование молочных желез, гинекологическое обследование. Степень выраженности ожирения определяли с помощью индекса массы тела (ИМТ).

Гинекологическое обследование проводилось для определения характера и типа развития наружных половых органов, выявления патологических процессов в области промежности, вульвы, оценки состояния влагалища, шейки матки, размеров матки, состояния придатков, а также характера выделений из половых путей.

2.2.2. Лабораторные и инструментальные методы исследования

Бактериологический метод исследования

С целью установления инфицированности половых путей всем пациенткам проведено микробиологическое исследование.

Для определения влагалищной микрофлоры проводилась микроскопия мазков отделяемого влагалища из заднего свода влагалища и цервикального канала, окрашенных гематоксилином и эозином.

Для оценки состояния вагинального микробиоценоза проводили исследование – посев отделяемого влагалища и цервикального канала на факультативно-анаэробную группу микроорганизмов. Материал для бактериологического исследования из цервикального канала получали с помощью специальных одноразовых стерильных инструментов..

Посев на кокковую флору проводили на молочнокислый агар (для выделения штаммов стафилококка) и на кровяной агар (для обнаружения стрептококка), на среду Эндо и Ресселя – для выявления энтеробактерий. Осуществляли идентификацию выделенных микроорганизмов до вида, определяли их чувствительность к антибиотикам. Результаты интерпретировали по общепринятым методикам с учетом рекомендаций приказа МЗ России от 22.04.1985 г. № 535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях ЛПУ».

ИППП (хламидии, уреаплазмы, микоплазмы, гарднереллы, ВПГ, ЦМВИ, ВПЧ) определяли методом ПЦР ДНК соскобов цервикального канала с использованием наборов «Полимик» (фирма ЛИТЕХ).

Выявление ДНК ВПЧ проводили в лаборатории ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора методом ПЦР-анализа с применением комплекта реагентов «Ампли Сенс FRT ВПЧ ВКР Скрининг 4х» для выявления в одной пробирке ДНК ВПЧ ВКР типов 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 и ВПЧ типов 6, 11 в

соскобе. ПЦР-анализ проведен в режиме реального времени. Метод основан на одновременной амплификации (мультиплекс-ПЦР) в режиме реального времени участков ДНК Е1-Е2 генов ВПЧ и участка ДНК β-глобинового гена, используемого в качестве эндогенного внутреннего контроля с количественным определением вирусной массы.

Использовались четырехканальные приборы Rotor Gene 2000, 3000, 6000 («CorbettResearch», Австралия) или МхЗОООР («Stratagene», США).

Цитологический метод исследования

Соскоб для цитологического исследования брали с помощью щетки (Cervix-brush) со съемной конусовидной головкой. После тщательного очищения шейки матки от слизи, искажающей результат цитологического исследования, конусовидная головка вводилась 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 максимальное и малотравматичное получение поверхностно расположенных клеток слизистой оболочки шейки матки – экзо- и эндоцервикса.

Цитощетка помещали в специальный флакон (виалу) с жидким стабилизатором, обеспечивающим фиксацию, защищающим от контаминации и позволяющим сохранить морфологическую структуру. Весь клеточный материал распределялся в жидкой среде и далее, в лаборатории, переносился на предметное стекло в виде монослоя.

Результат цитологического исследования оценивали согласно классификации TBS (англ. Terminology Bethesda System – Терминологическая система Бетесда).

Расширенная кольпоскопия

Расширенная кольпоскопия – один из наиболее доступных, широко распространенных, а также недорогих методов обследования шейки матки и влагалища с оценкой различной реакции нормальных и патологически измененных тканей в ответ на обработку химическими составами.

Осмотр и ревизию состояния эпителия слизистой шейки матки, влагалища и вульвы проводили с помощью кольпоскопа «Leisegang» (Германия) при увеличении в 15 раз с целью выявления и оценки изменений эпителия шейки матки. С помощью видеоприставки документировали полученные кольпоскопические картины.

Слизистую оболочку шейки матки исследовали как без обработки, так и с последующей обработкой 3 % раствором уксусной кислоты, а затем 2 % водным раствором Люголя. При проведении расширенной кольпоскопии оценивали следующие параметры: цвет и поверхность эпителия, характер сосудистого рисунка, локализация и характер стыка многослойного плоского и цилиндрического эпителиев, наличие и форма желез, реакция на раствор уксусной кислоты, на раствор Люголя, определение границ патологического образования, а также намечались точки для прицельного взятия соскобов для последующего цитологического и гистологического исследования.

При оценке кольпоскопических картин мы использовали международную терминологию, предложенную Номенклатурным комитетом Международной федерации по кольпоскопии и цервикальной патологии (IFCPC), одобренную на 14-м Всемирном конгрессе IFCPC, в Рио-де-Жанейро в 2011 г. [107] (рисунок 2).

Протокол кольпоскопического исследования

Дата: _____ № карты:_____
ФИО: _____ Возраст_____
Жалобы _____
Последняя менструация: _____Роды_____Аборты Выкидыши_____
ИППП в анамнезе: хламидиоз____ микоплазмоз _____ уреаплазмоз ____ ВПЧ _____гонорея_____ сифилис_____ ВПГ_____другие_____
Заболевания шейки матки в анамнезе_____
Проведенное лечение: лазерная вапоризация _____ _____
криодеструкция _____ радиоволновое лечение _____ другое _____

Слизистая вульвы и влагалища (не) изменена, отечна, гиперемирована, кровоточит, с остроконечными кондиломами, с герпетическими высыпаниями, другое _____

Шейка матки: коническая, цилиндрическая, (не) деформирована, (не) гипертрофирована, другое_____

Общая оценка	• Удовлетворительная кольпоскопия (стык многослойного плоского и целиндрического эпителия визуализируется) • Неудовлетворительная кольпоскопия (стык многослойного плоского и целиндрического эпителия не визуализируется). Причина: воспаление, кровотечение, рубцовые изменения и т.д. • Зона трансформации тип 1, 2, 3		
Нормальные кольпоскопические картины	• Оригинальный многослойный плоский эпителий o Зрелый o Атрофичный • Цилиндрический эпителий o Эктопия • Метапластический плоский эпителий (зона трансформации) o Наботовы кисты o Открытые выводные протоки желез • Децидуоз при беременности		
Аномальные кольпоскопические картины	**Общие принципы оценки**	**Оценка локализации поражения**: в зоне трансформации или вне зоны трансформации; локализация поражений по часам условного циферблата **Оценка размеров поражения**: количество квадрантов, в пределах которых локализуется поражение, размеры поражения в процентах от всей поверхности шейки матки	
	Стадия 1. Незначительные поражения	Тонкий ацетобелый эпителий. Неравномерные, «географические» границы	Нежная мозаика. Нежная пунктация
	Стадия 2. Значительные поражения	Плотный ацетобелый эпителий. Быстрое появление ацетобелого эпителия. Валикообразный ободок вокруг выводных протоков желез	Грубая мозаика. Грубая пунктация. Четкие границы. Признак внутренней границы (поражение в поражении) признак гребня
	Стадия 3. Неспецифические поражения	Лейкоплакия (кератоз, гиперкератоз). Эрозия. Окрашивание раствором Люголя: окрашивается/не окрашивается	
Кольпоскопическая картина, подозрительная на инвазивную карциному		Атипичные сосуды **Дополнительные признаки**: Хрупкие сосуды, неоднородная поверхность, экзофитные поражения, некроз, изъязвление, опухолевидное /крупное новообразование	
Другие кольпоскопические картины		Врожденная зона трансформации. Кондилома. Полип (эндоцервикальный/экзоцервикальный). Воспаление	Стеноз. Врожденная аномалия. Состояние после лечения. Эндометриоз. Прочее

Рисунок 2 – Протокол кольпоскопического исследования

При выявлении при цитологическом исследовании соскобов с шейки матки у пациенток II группы аномальных цитологических картин им проводилась кольпоскопия динамической спектральной визуализацией (DySIS-кольпоскопия).

DySIS-кольпоскоп – это цифровой прибор, передающий изображение шейки матки, полученное во врем стандартной кольпоскопии, а также при DSI-исследовании шейки матки [124, 145] (рисунок 3).

Рисунок 3 – Спектральный динамический визуализируемый кольпоскоп (DySIS™, Динамическая Спектральная Система Отображения; Forth Photonics, Ливингстон, Великобритания) [145].

Технические составляющие кольпоскопа DSI (DySIS ™ v2.1, Forth Photonics Ltd, Ливингстон, Великобритания): цифровое видео с разрешением камеры 1024 × 768 пикселей; белая яркая светодиодная подсветка; поле зрения (приблизительно 25 × 35 мм; 10× до 27× увеличении); получение поляризованных, безбликовых

изображений; зеленый и синий цифровой фильтр. DySIS-кольпоскоп состоит из следующих частей:

- Оптический модуль, состоящий из источника освещения – светодиода и держателя для механизма нанесения уксусной кислоты.
- Монитор с сенсорным экраном (основные функции: просмотр изображения, создание интерфейса пользователя).
- Операционный блок (производит обработку и хранение полученных данных).
- Дополнительный экран (для возможности просмотра исследования пациенткой, для проведения обучающих занятий для врачей-кольпоскопистов).

Для выполнения исследования использовали специальные зеркала с выдвижным валом в 2 размерах (для рожавших и нерожавших пациенток), и в трех размерах, зависящих от анатомических параметров влагалища: длинное, короткое, среднее. Гинекологическое зеркало, надежно закрепленное на механической ручке выдвижной оси оптической головки, гарантировало стабильное поле зрения во время видеосъемки для исключения движений при проведении исследования [122].

Шприц использовали для нанесения 2 мл 3%-ной уксусной кислоты на шейку матки через наконечник, установленный на выдвижной оси. Встроенный оптический датчик фиксировал завершение дисперсии и запускал начало съемки изображений [122, 145] (рисунок 1).

После нанесения уксусной кислоты проводилось автоматическое измерение ацетобелого эффекта в динамике. Ацетобелый эффект, длится более 3 мин, поэтому DySIS-кольпоскоп записывает серию последовательных изображений автоматически каждые 5 секунд в течение 240 с и сохраняется в компьютере и электронном блоке управления [122].

Программное обеспечение автоматически выравнивало изображение с точностью до 1 пикселя, чтобы скомпенсировать движения во время сканирования. Отклонение коэффициента диффузного отражения с течением

времени рассчитывалось для каждого пикселя изображения, примерно соответствующего площади, занимаемой одной ячейкой. На протяжении исследования встроенная программа оценивала динамические изменения цвета в стандартизованной форме, а затем вычисляла карту динамической спектральной визуализации (DSI) с цветной кодировкой, которая соответствовала интенсивности и изменению во времени под воздействием уксусной кислоты [122].

Карта DSI представляла собой локализацию участков воздействия уксусной кислоты, отражающей прогноз степени тяжести поражений шейки матки, определяя участки для взятия биопсийного материала. Синий цвет карты DSI был интерпретирован как показатель нормальной ткани, зеленый – низкодифференцированных поражений, красно-желто-белые оттенки расценивались как высокодифференцированные поражения [122].

Проведенные с 2009 г многочисленные клинические исследования на базах ведущих европейских клиник (Нидерланды, Великобритания, Греция), доказали, что чувствительность обычной расширенной кольпоскопии для выявления CIN II составляет 55 %, а DySIS-кольпоскопии – 79 % [182]. Более того, благодаря DySIS-исследованию возможно выявить минимальные по размеру предраковые изменения на шейке матки [28, 39, 119, 125, 159].

При проведении диагностики патологии шейки матки данная система отображения производит объективное количественное измерение и отображение эффектов уксусной кислоты. Это гарантирует значительное улучшение диагностики различия между цервикальной интраэпителиальной неоплазией высокой и низкой степени тяжести, наличием или отсутствием злокачественности.

Появление инновационного метода DySIS-кольпоскопии с высокой чувствительностью в выявлении поражений шейки матки тяжелой степени, в сочетании с работой квалифицированного кольпоскописта, значительно улучшает эффективность диагностики [28, 125, 159].

Ультразвуковое исследование

УЗ-диагностика является одним из ведущих методов исследования в гинекологии и акушерстве благодаря неинвазивности, относительной простоте проведения и высокой информативности,.

УЗИ проводилось на ультразвуковом аппарате Accuvix XQ-EXP (Medison) с применением трансвагинальных мультичастотных датчиков 5–7 МГц, включая цветовое допплеровское картирование (ЦДК) и импульсную допплерометрию влагалищной части шейки матки с определением индекса резистентности (ИР). Оценивались количественные показатели объемного кровотока: индекс васкуляризации (VI), индекс кровотока (FI). УЗИ позволяло оценить длину, толщину шейки матки на уровне внутреннего зева, объем и структуру шейки матки, состояние цервикального канала, определить наличие в нем объемных образований. Трехмерная реконструкция объема проводилась в отделении перинатальной диагностики МОНИИАГ под руководством д.м.н. М.А. Чечневой.

Морфологическое исследование биоптатов шейки матки производили в лаборатории патоморфологии МОНИИАГ (руководитель – к.м.н. И.В. Баринова).

Биопсию шейки матки, удаление крупных кондилом влагалища и вульвы, полипэктомию проводили с применением высокочастотного радиохирургического прибора «Surgitron» («Ellman Int.», США), с исходной частотой 3,8 МГц использовали в различных режимах работы: фильтрованная волна, полностью и частично выпрямленная волна (режимы: разрез, разрез с коагуляцией, коагуляция и гемостаз). Весь удаленный материал фиксировался в растворе 10 % нейтрального формалина. Кусочки тканей заливались в парафиновые блоки, готовили микротомные срезы толщиной 5–7 мкм, которые после стандартных гистологических проводок окрашивались гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином по Ван-Гизону. Полученные препараты исследовали с помощью светового микроскопа.

Математико-статистический анализ полученных результатов

Полученные в ходе наблюдения и обследования каждой пациентки сведения заносились в специально разработанную компьютеризованную базу данных («Карту обследования пациенток с привычным невынашиванием беременности с целью выявления патологии шейки матки») для последующего их количественного анализа и выявления основных закономерностей.

Статистическую обработку полученных результатов производили на персональном компьютере Intel Pentium III – 600 с применением стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (GraphPad Instant, Statistica for Windows v.4.0, Microsoft Excel 2001 и др.). Проверку гипотез о равенстве двух средних проводили с помощью t-критерия Стьюдента. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клиническая характеристика обследованных пациенток

С целью решения поставленных задач мы провели:

– ретроспективный анализ амбулаторных карт 120 беременных с привычным невынашиванием беременности в анамнезе, обратившихся в НПО ГБУЗ МО МОНИИАГ в 1 триместре беременности, которые составили I группу;

– проспективное обследование 100 пациенток с привычным невынашиванием беременности на этапе прегравидарной подготовки, обратившихся за консультативной помощью в НПО ГБУЗ МО МОНИИАГ, которые составили II группу.

Анализируя клинико-анамнестические данные по группам, мы не выявили различий в возрасте, характере менструальной функции и экстрагенитальной патологии.

Как следует из полученных данных, возраст всех обследованных был в пределах от 21 до 40 лет. Средний возраст составил в I группе 27,7±5,5 года, во II группе – 31,01±5,63 года (табл. 7).

Таблица 7 – Возраст обследованных пациенток

Возраст	I группа (п-120)	I группа (п=100)
21-24	27 (22.5 %)	11 (11%)*
25-29	49 (40,8%)	34 (34%)
30-35	34 (28.4 %)	33 (33%)
36-40	10 (8.3%)	22 (22%)**

* Достоверность различий показателей по сравнению с I группой ($p<0,05$).

** Достоверность различий показателей по сравнению с II группой ($p<0,005$).

Наибольшее количество пациенток как в I группе (69,2 %), так и во II (67 %) было в возрасте 25–35 лет.

Анализ анамнеза и сопутствующей экстрагенитальной патологии не выявил весомых различий в группах обследуемых пациенток.

Сведения о наличии экстрагенитальных заболеваний обследованных женщин приведены в таблице 8.

Таблица 8 – Экстрагенитальные заболевания обследованных женщин, n (%)

Заболевания	I группа (n=120)	II группа (n=100)
Детские инфекции	88 (73,3 %)	75(75,0%)
Хронический тонзиллит	78 (65,0%)	67 (67,0%)
Заболевания легких и дыхательных путей	14 (11,7 %)	4 (4,0%)*
Заболевания щитовидной железы	16 (13,3 %)	8 (8,0 %)
Остеохондроз	0 (0%)	4 (4,0%)*
Заболевания сердечно-сосудистой системы	10 (8.3%)	7 (7,0%)
Хронический пиелонефрит	14 (11,7%)	11 (11,0%)
Черепно-мозговые травмы	1 (0,8 %)	1 (1,0%)
Пороки сердца	5 (4,2%)	2 (2,0%)
Заболевания желудочно-кишечного тракта ЖКТ	17 (14.1 %)	13 (13,0%)
Нарушение жиролипоидного обмена	15 (12.5 %)	11 (11,0%)
Аппендэктомия	13 (10,8 %)	11 (11,0%)
Варикозное расширение вен нижних конечностей	0 (0%)	1 (1,0%)
Миопия	5 (4,2 %)	10 (10,0%)
Сифилис	0 (0%)	1 (1,0%)
Гепатит В	2 (1,6%)	1 (1,0%)
Герпетическая инфекция	3 (2,5%)	2 (2 %)
Нейродермит	0 (0%)	1 (1,0 %)
Анемия	0 (0%)	1 (1,0 %)

* достоверность различий показателей по сравнению с I группой, $p<0,05$

У большинства пациенток обеих групп (73,3 и 75,0 % соответственно) отмечалось более двух детских инфекций в анамнезе. Наиболее часто встречались хронический тонзиллит, хронический пиелонефрит, заболевания щитовидной железы, заболевания ЖКТ, нарушения жирового обмена.

Патологии щитовидной железы отмечены у 13,3 % обследуемых в I группе и у 8,0 % во II группе.

Нарушение жиролипоидного обмена было отмечено в I группе у 12,5 % пациенток, во II – у 11,0 %.

Наступление менархе у участниц исследования в большинстве случаев было своевременным (от 11 до 16 лет), в среднем составляя в I группе 12,1±0,8 года, во II – 13,39±1,45 года, что сопоставимо с популяционными данными (табл. 9).

Таблица 9 – Характер менструальной функции, n (%)

Особенности менструальной функции	I группа (n=120)	II группа (n=100)
Средний возраст менархе (лет)	12,1 ± 0,8	13,39 ± 1,45
Регулярный цикл	100 (83,3%)	88 (88,0%)
Нерегулярный цикл	20 (16,6%)	11 (11,0%)
Олигоменорея	5 (4,1%)	4 (4,0%)
ДМК	9 (7,5%)	3 (3,0%)
Перименструальные выделения	8 (6,6%)	5 (5,0%)

Примечание. Нет достоверных различий, группы сопоставимы.

Проведя анализ сексуального поведения, мы отметили, что раннее начало половой жизни (до 17 лет) в I группе наблюдалось у 27 (23,0 %) пациенток, во II – у 20 (20,0 %). Возраст начала половой жизни среди исследуемых колебался от 15 до 31 года, в среднем составляя 18,6±1,2 года в I группе и 19,40±3,63 года – во II группе.

При анализе детородной функции было выявлено, что у 31 (25,8 %) пациентки в I группе и у 27 (27,0 %) – во II группе были роды в анамнезе. 2 случая потери беременности наблюдались у 98 (81,6 %) женщин в I группе и у 78

(78,0 %) – во II; 3 случая – у 14 (11,7 %) в I группе и у 15 (15,0 %) во II группе; 4 и более – у 8 (6,7 %) в I группе и у 7 (7,0 %) во II группе пациенток (табл. 10).

Таблица 10 – Характеристика репродуктивной функции, n (%)

	I группа		II группа	
	n=120	%	n=100	%
Роды в анамнезе:				
1 роды	30	25,0	24	24,0
2 родов	1	0,8	2	2,0
3 и более родов	0	0	1	1,0
Оперативное родоразрешение (кесарево сечение)	4	3,3	3	3,0
Количество потерь беременности				
2 потери беременности	98	81,6	78	78,0
3 потери беременности	14	11,7	15	15,0
4 и более потерь беременности	8	6,7	6	6,0
Количество случаев потерь беременности в:				
В I триместре	91	75,8	78	78,0
В I триместре и II триместре	29	24,2	23	23,0
Количество потерь беременностей всего, В том числе на 1 пациентку	283 2.35		227 2.27	
Количество пациенток имеющих в анамнезе искусственные аборты	45	37,5	23	23,0*
Внематочная беременность	4	3,3	3	3,0

* Достоверность различий показателей по сравнению с I группой ($p<0,02$).

Ранние потери беременности отмечались у всех пациенток II группы, потери беременности и в I, и во II триместре – у четверти женщин.

У каждой третьей участницы исследования I группы в анамнезе регистрировались искусственные аборты (37,5 %) и у каждой четвертой (23,0 %) – во II группе. Внематочная беременность имела одинаковую частоту у пациенток обеих групп (3,30 и 3,0 % соответственно).

Абдоминальное оперативное родоразрешение в анамнезе также одинаково часто встречалось у пациенток обеих групп: в I группе – 4 (3,3 %), во II – 3 (3,0 %).

Среди пациенток обеих групп не было зарегистрировано случаев беременностей после применения вспомогательных репродуктивных технологий.

При оценке гинекологической патологии отмечена высокая частота заболеваний, передаваемых половым путем (ЗППП), у пациенток обеих групп (62,5 и 68,0 % соответственно) (табл. 11).

Таблица 11 – Структура гинекологических заболеваний, n (%)

Заболевание	I группа (n=120)	II группа (n=100)
ЗППП	75(62,5%)	68(68,0%)
Хронический цервицит	76(63,3%)	67(67,0%)
Полипы цервикального канала	3(2,5%)	1(1,0%)
CIN	59(49,2%)	40(40,0%)*
Эндометриоз	5(4,1%)	6(6,0%)
Миома матки	14(11,6%)	17(17,0%)*
Гиперплазия эндометрия	4(3,3%)	2(2,0%)
Полипы эндометрия	3(2,5%)	2(2,0%)
Сальпингоофорит	26(21,7%)	14(14,0%)*
Эндометрит	5(4,1%)	7(7,0%)
СПКЯ	6(5,0%)	5(5,0%)
Доброкачественные кисты яичников	3(2,5%)	10(10,0%)**
Пороки развития половых органов	1(0,8%)	2(2,0%)
Внутриматочные синехии	0	2(2,0%)
Деформации шейки матки послеродовыми разрывами	4(3,3%)	1(1,0%)

* Достоверность различий показателей по сравнению с I группой ($p<0,001$).

** Достоверность различий показателей по сравнению с I группой ($p<0,03$).

СПКЯ встречался в 5 случаях в обеих группах пациенток.

Эндометриоз, гиперпластические процессы эндометрия диагностировались одинаково часто у пациенток в обоих групп, лишь миомы матки чаще выявлялись во II группе.

При этом консервативная миомэктомия в анамнезе проводилась 5 (4,2 %) пациенткам I группы и 2 (2,0 %) – II группы.

Полипы цервикального канала в анамнезе выявлены в 2,5 % случаев у пациенток в I группе и в 1,0 % случаев во II группе; полипы эндометрия – в 2,5 и 2,0 % случаев соответственно, по поводу данных заболеваний всем пациенткам в анамнезе произведены полипэктомия и гистероскопия с раздельным диагностическим выскабливанием слизистой цервикального канала и полости матки.

В связи с выявленными синехиями полости матки у 2 (2,0 %) пациенток II группы была произведена гистероскопия, разъединение синехий. Лапароскопия, гистероскопия была произведена 1 пациентке из II группы с пороком развития – двурогой маткой

Кисты яичников, по поводу которых были проведены лапароскопия и цистэктомия, встречались у 3 пациенток (2,5 %) в I группе и у 10 (10,0 %) – во II группе.

Высокая частота патологии шейки матки в анамнезебыла отмечена в обеих группах пациенток.

Во II группе доброкачественные заболевания шейки матки наблюдались у 40 (40,0 %) пациенток. Из них получили лечение только 15 (37,5 %) женщин, в т.ч. лазервапоризацию –1, диатермокоагуляцию –9, солковагин – 3 пациентки. 25 (62,5 %) пациенткам II группы с длительно существующими доброкачественными заболеваниями шейки матки лечение не проводилось.

У 2 (2,0 %) пациенток II группы была выявлена среднетяжелая дисплазия шейки матки, в связи с чем им произведена конизация.

У 59 (49,1 %) пациенток I группы наблюдались доброкачественные заболевания шейки матки, по поводу которых получили лечение (конизация) 4 (6,8 %) пациентки по поводу CIN II/III и 13 пациенток (22,0 %) по поводу CIN I: криодеструкция – 9, радиоволновая коагуляция – 2, диатермокоагуляция – 1, лазервапоризация – 1 (табл. 12).

Таблица 12 – Доброкачественные заболевания шейки матки у пациенток I группы (n=59)

Степень поражения шейки матки	Абсолютное количество	%	Получили лечение		Без лечения	
			Абс	%	Абс.	%
CIN I	54	91.5	13	22,0	41	9,5
CIN II/III	5	8.5	4	6,8	1	1,7
Всего	59	100	17	28,8	42	71,2

42 (71,2 %) пациенткам I группы с длительно существующей дисплазией шейки матки, в т.ч. у 1 (1,7 %) пациентки со среднетяжелой дисплазией шейки матки и 41 (69,5 %) – с дисплазией шейки матки легкой степени, лечение не проводилось.

Пластика шейки матки по поводу деформации в результате послеродовых разрывов была произведена методом расслоения 4 (3,3 %) пациенткам.

Данные анамнеза о методах лечения предсуществующих заболеваний шейки матки свидетельствуют о неадекватной терапии заболеваний шейки матки на прегравидарном этапе.

3.2. Результаты ретроспективного анализа ведения беременных с привычным невынашиванием беременности в анамнезе (I группа)

Нами был проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт 120 беременных, с привычным невынашиванием беременности в анамнезе, обратившихся обратившихся в НПО ГБУЗ МО МОНИИАГ в 1 триместре беременности, которые составили I группу.

Результаты анализа данных анамнеза представлен в таблицах 7-12. Были проанализированы данные осмотров, результатов клинико-лабораторных и инструментальных обследований, сведения о течении и исходов беременности, результатов морфологического исследования после биопсий после завершения беременности и, по показаниям, во время беременности.

3.2.1. Результаты визуального осмотра шейки матки у пациенток

При осмотре шейки матки у 120 беременных при помощи зеркал только у 28 (23,3 %) было выявлено отсутствие патологических визуальных изменений шейки матки (табл. 13).

Таблица 13 – Данные визуального осмотра шейки матки у пациенток I группы (n=120)

Характер визуальных изменений	Абс.число (n=120)	%
Не изменена	28	23,3
Гипертрофия	25	20,8
Рубцовая деформация шейки матки	26	21,6
Деформация шейки матки послеродовыми разрывами	7	5.8
Цервико-вагинальный свищ	1	0,8
Эктропион	26	21,6
Эктопия	29	24,1
Полиповидные образования	11	9,1
Изменения подозрительные на рак	2	1,6
Кровоточивость	13	10,8
Остроконечные кондиломы вульвы и влагалища	74	61,6

Гипертрофия шейки матки наблюдалась в 25 (20,8 %) случаях, рубцовая деформация шейки матки – в 26 (21,6 %), деформация шейки матки послеродовыми разрывами – в 7 (5,8 %), эктропион – в 26 (21,6 %), эктопия шейки матки – в 29 (24,1 %), полиповидные образования в цервикальном канале – в 11 (9,1 %), экзофитные образования, подозрительные на рак, – в 2 (1,6 %) случаях. Кровоточивость при осмотре отмечалась у 13 (10,8 %) пациенток.

Клинические проявления ПВИ в виде остроконечных кондилом вульвы и влагалища выявлены у 61,6 % беременных.

3.2.2. Результаты лабораторных обследований

При бактериологическом исследовании и исследование ПЦР соскобов из цервикального канала было выявлено практически у всех беременных высокую частоту ИППП: ВПЧ (70,8 %), ВПГ (32,5 %), ЦМВ (25,0 %), уреаплазмы (29,2 %), микоплазмы (25,8 %), хламидии (10,0 %), гарднереллы (62,5 %), кандиды (22,5 %). Чаще всего наблюдались ассоциации вирусов, бактерий и грибов, моноинфекция выявлялась лишь у 23 (19,1 %) пациенток, а также нарушение микробиоценоза влагалища (табл. 14).

Таблица 14 – Состав микрофлоры у обследованных пациенток I группы (n=120)

Возбудитель	Абсол.количество (n=120)	%
ВПЧ ВКР	85	70,8
ВПГ	39	32,5
ЦМВ	30	25,0
Ureaplasma urealyticum.	35	29,2
Mycoplasma hominis.	31	25,8
Chlamydia trachomatis.	12	10,0
Gardnerella vaginalis	75	62,5
Candida albicans.	27	22,5
Моноинфекция	23	19,1

3.2.3. Результаты ультразвукового исследования шейки матки у пациенток I группы

УЗИ проводилось на 10–12-й неделе беременности (табл. 15).
Таблица 15 – Размеры и объем шейки матки в 10–12 недель у беременных с привычным невынашиванием беременности в анамнезе

Показатели УЗ-исследований	Срок беременности
	10-12
Длина шейки матки, см	3,45±0,39
Толщина шейки, см	3,05±0,34
Объем шейки матки, $см^3$	19.7±2,6

Далее размеры шейки матки контролировались в 16–19 нед. беременности с целью выявления ультразвуковых признаков ИЦН .

При уменьшении шейки матки до 25 мм и расширении цервикального канала до 4–6 мм выставлялся диагноз «Истмико-цервикальная недостаточность».

15 пациенткам была выполнена коррекция ИЦН путем наложения швов на шейку матки. У 3 пациенток в связи с выраженной угрозой прерывания беременности при контрольном УЗИ в конце II триместра была выявлена длина шейки матки 18–22 мм. У этих пациенток ИЦН корректировалась введением пессария.

Необходимо отметить, что среди 15 пациенток с диагностируемой ИЦН при плановой цервикометрии были 4 пациентки после конизации по поводу CIN II/III и 3 пациентки после лечения CIN I, 2 с анатомической ИЦН, 3 с рубцовой деформацией шейки матки, 3 пациентки с выявленной ИЦН ранее не имели заболеваний шейки матки, однако при беременности у них был диагностирован цервицит по данным цитологического и лабораторного контроля. У 3 пациенток с ИЦН на поздних сроках был выявлен цервицит также по данным цитологического и лабораторного контроля. Из 18 беременных с корректированной ИЦН 16 доносили беременность до срока доношенности. У одной беременной с введенным пессарием произошли преждевременные роды в 34–35 нед., у второй через 2 нед. после хирургической коррекции произошел самопроизвольный выкидыш в 20–21 нед. беременности в связи с излитием околоплодных вод

Средняя длина шейки матки в сроки 10–12 нед. при беременности протекающей без симптомов угрозы прерывания, составила 3,45±0,39 см, толщина шейки матки в 10–12 нед. была равна в среднем 3,05±0,34 см, объем шейки матки в среднем составил 19,7±2,6 см.

Средний диаметр внутреннего зева составлял 0,37±0,80 см.

Утолщение М-эхо выявлено у 89 пациенток, из них у 61 более 0,7 см и у 28 – более 0,9 см. У всех пациенток при лабораторном исследовании выявлены нарушения микробиоценоза влагалища, а у подавляющего большинства ИППП.

Увеличение толщины более 3,2 см выявлено у 25 пациенток, у них же отмечено наибольшее количество гипоэхогенных включений в нижней и средней части шейки матки.

Гипоэхогенные включения в толще шейки матки выявлены практически у всех пациенток. В верхней и средней трети шейки матки у 89 пациенток с подтвержденным цервицитом размер включений от 0,3 до 1,7 см, а в нижней трети – размерами от 0,3 до 0,8 см у 25 беременных без изменений на шейке матки. При трехмерной реконструкции объемных включений обнаруживали четкую капсулу без пристеночных включений.

У 28 беременных в нижней трети шейки матки выявлены небольшие гиперэхогенные участки длиной 3–6,5 мм, которые, по данным литературы, соответствуют соединительнотканным компонентам, встречающимся при рубцовой деформации шейки матки. 26 из 28 беременных при визуальном осмотре имели рубцовую деформацию шейки матки.

Полипы цервикального канала выявлены у 11 (9,1 %) беременных.

Шейка матки кровоснабжается нисходящими ветвями маточной артерии. Учитывая вариабельность топографии сосудов, измерение кровотока у всех пациенток проводили на уровне средней трети шейки матки. Цветное допплеровское картирование сосудов шейки матки (маточных, влагалищных, аркуатных) произведено для более полного представления о характере кровотоков в сосудах, питающих шейку матки. При трехмерной энергетической допплерографии шейки матки были определены показатели гемодинамики, индекс васкуляризации (VI) и индекс кровотока (FI).

Среднее значение VI шейки матки в сроке 10–12 нед. составило 3,43±0,18, FI в 10–12 нед. составил 26,22±0,32, ИР – 0,65–0,88.

У 8 беременных с полиповидной формой децидуоза ИР составил 0,53±0,03 ($p<0,05$), VI – 1,64±0,32, а FI – 35,40±6,8. При ЦДК отмечались множественные локусы кровотока.

У 6 беременных с полипами при ЦДК выявлялась сосудистая «ножка», единичные локусы кровотока; ИР – 0,69±0,02, VI – 1,30±0,39, FI – 22,49±5,74.

3.2.4. Результаты цитологического обследования

Цитологическое исследование соскобов с экзо- и эндоцервикса выявило, что соскобы типа NILM определялись только у 28 (23,3 %) пациенток, при этом обнаруживались клетки МПЭ и ЦЭ, единичные метаплазированные клетки, единичные, редко множественные лейкоциты.

Изменения типа ASCUS (значительные изменения клеточных элементов: увеличение ядер, появление клеток метаплазированного эпителия), которые были затруднительны в дифференцировке между реактивными и предраковыми изменениями, были выявлены у 35 (29,2 %) беременных (табл. 16).

Таблица 16 – Особенности цитологического исследования шейки матки у пациенток I группы (n=120)

Типы цитологических мазков	Абс.число (n=120)	%
NILM	28	23,3
ASCUS	35	29,2
LSIL	42	35,0
HSIL	15	12,5
Гипер-паракератоз	45	37,5
Койлоциты	74	61.6

Мазок типа LSIL определялся у 42 (35,0 %) беременных, при этом определялись единичные незрелые клетки с дискариозом в небольшом количестве, при этом обнаруживалось значительное изменение соотношения ядра и цитоплазмы вследствие увеличения размеров ядра.

HSIL был выявлен у 15 (12,5 %) пациенток. Обнаруживались зрелые клетки с дискариозом (парабазальные), а также незрелые клетки с дискариозом в умеренном или большом количестве в виде отдельных клеток с увеличенными ядрами и базофильной цитоплазмой. Часть клеток характеризовалась различными размерами, иногда причудливой формы, с разрозненным синцитиоподобным

расположением. Ядра клеток были неровными, грубозернистыми и гиперхромными, многоядерные клетки – с высокой митотической активностью.

Гипер-паракератоз выявлялся у 45 (37,5 %) беременных.

Папилломавирусное поражение шейки матки при цитологическом исследовании: койлоциты или «баллонные клетки», с дискератозом МПЭ было выявлено у 74 (61,6 %) беременных.

Койлоциты можно определить как клетки МПЭ промежуточного типа, одно- или многоядерные, неправильной формы, вокруг которых выявляется светлая зона с неровными контурами. Дискератоциты- мелкие поверхностные клетки МПЭ с гиперхромными ядрами и эозинофильной цитоплазмой, в большинстве случаев располагающиеся комплексами.

3.2.5. Результаты кольпоскопического обследования

Расширенная кольпоскопия, проведенная всем исследуемым с привычным невынашиванием в анамнезе, выявила наличие эктопии шейки матки у 29 (24,2 %) пациенток.

Неизмененный МПЭ выявлен у 18 (15,0 %) пациенток, кондиломы влагалища и вульвы у 74 (61,6 %), очаги эндометриоза у 3 (2,4 %), зияние наружного зева наблюдалось у 26 (21,6 %) беременных, полиповидные образования цервикального канала – у 11 (9,1 %), экзофитные образования, подозрительные на рак у 2 (1,6 %). Кровоточивость при осмотре отмечалась у 13 (10,8 %) беременных. Эктопия шейки матки, диагностированная у 29 (24,2 %) беременных, характеризовалась размытыми нечеткими границами, удлиненными и отечными сосочками цилиндрического эпителия ярко-красного цвета, часто легко кровоточащими при контакте, с усиленным слизеобразованием. Нередко сосочки ЦЭ были похожи на полипы или кондиломы, особенно если несколько сосочков исходили из одной складки (табл. 17).

Таблица 17 – Данные кольпоскопического исследования у беременных I группы (n=120).

		Кольпоскопические признаки	абс. n=120	%
Нормальные кольпоскопические картины (39,2%)		Оригинальный многослойный плоский эпителий	18	15,0
		Эктопия с зоной трансформации	29	24,1
		Децидуоз	64	53,3
Аномальные кольпоскопические картины (60,8%)	Степень I (Слабо выраженные изменения)	Тонкий ацетобелый эпителий с неровными нечеткими контурами	42	35,0
		Нежная пунктация	21	17,5
		Нежная мозаика	12	10,0
	Степень II(выраженные поражения)	Плотный ацетобелый эпителий с четкими контурами	15	12.5
		Ацетобелый плотный ободок вокруг открытых желез	4	3,3
		Грубая мозаика	10	8.3
		Грубая пунктация	9	7.5
		Внутри поражения-контуры более плотного ацетобелого участка	1	0,8
		Приподнятые края	2	1,6
Неспецифические признаки		Лейкоплакия	35	29,1
		Иоднегативная зона	7	5,8
Подозрения на инвазию		Атипичные сосуды	2	1,6
Другие варианты кольпоскопической картины		Полиповидные образования цервикального канала	11	9,1
		Кондиломы	74	61,6
		Воспаление	93	77,5

У 4 (3,3 %) пациенток выявлены белые эпителиальные ободки («ороговевающие» железы).

В стенках ретенционных кист, как и на фоне белых пятен метаплазированного эпителия, сосуды выглядели деформированными, атипично васкуляризованными. С целью дифференциальной диагностики выполняли пробу

с уксусной кислотой: свидетельством доброкачественности процесса являлся положительный сосудосуживающий эффект.

У 11 (9,1 %) пациенток были диагностированы полиповидные образования цервикального канала размерами 0,5–3,5 см. Они различались величиной, формой, окраской, состоянием поверхности. На поверхности 3 полипов была выявлена истинная эрозия за счет истончения и десквамации поверхностного эпителия, что проявлялось наличием кровянистых выделений. Данный признак стал показанием к удалению таких полиповидных образований. У 1 (0,8 %) беременной был выявлен цервико-вагинальный свищ вследствие травмы шейки матки во время предыдущих родов.

Очаги децидуоза шейки матки обнаружены у 64 (53,3 %) пациенток. Они представляли собой аморфные возвышающиеся образования округлой формы размерами 0,5–3,5 см светло-розового или желтоватого цвета с выраженной сосудистой сетью.

Выявлялись аномальные кольпоскопические картины разной степени выраженности у 73 (60,8 %) беременных.

У 25 (20,8 %) женщин обнаружена тонкая лейкоплакия, представляющая собой тонкую белую пленку, легко слущиваемую, но также легко и быстро возникающую вновь.

Толстая лейкоплакия в виде глыбчатых бляшек с четкими контурами, плотно спаянные с подлежащей тканью, разных размеров (наиболее характерна для CIN) наблюдалась у 10 (8,3 %) беременных. Истинные размеры лейкоплакии регистрировались только после проведения пробы Шиллера, которая всегда была отрицательной. АБЭ, характерный для CIN любой степени, различной интенсивности выявлен у 57 (47,5 %) пациенток.

Пунктация определялась у 30 (25,0 %) пациенток, при этом нежная пунктация отмечена у 21(17,5 %), грубая пунктация у 9(7,5 %) пациенток. Проба Шиллера во всех случаях была отрицательной.

Мозаика была обнаружена у 22 (18,3 %) беременных, при этом нежная мозаика у 12 (10,0 %) пациенток, грубая мозаика у 10 (8,3 %) беременных.

Грубые изменения на шейке матки в виде толстой лейкоплакии, возвышающегося густого АБЭ, с грубой мозаикой и пунктацией, были обнаружены у 15 (12,5 %) беременных.

Йоднегативная зона выявлялась только с помощью пробы Шиллера у 7 (5,8 %) беременных и представляла собой равный по высоте с поверхностью окружающих тканей «немой йоднегативный» участок с четкими контурами, имеющий причудливые формы, напоминая географический рельеф. Йоднегативные участки обусловлены неравномерным утолщением эпителия.

При кольпоскопическом исследовании остроконечные кондиломы вульвы и влагалища, единичные или множественные, на широком или узком основании, были выявлены у 74 (61,6 %) беременных. Поверхность кондилом покрыта МПЭ и часто кератинизирована, с сосудами, располагающимися в подлежащей строме.

У 2 (1,6 %) беременных при кольпоскопии картина позволяла заподозрить инвазивную карциному.

Таким образом, проведенный анализ выявил высокую частоту патологических кольпоскопических изменений шейки матки у беременных с привычным невынашиванием беременности в анамнезе.

3.2.6. Особенности течения беременности у пациенток I группы

На наличие болей в нижних отделах живота в течение I триместра беременности жаловались 78 (65,0 %) беременных, 42 (35,0 %) отмечали обильные выделения из половых путей, тошноту и рвоту – 25 (20,8 %) пациенток.

Частота анемии в течении I триместра беременности у обследуемой группы пациенток составила 4,2 %, артериальной гипертензии – 3,3 %, респираторные вирусные инфекции перенесли 8,3 % беременных.

АФС был выявлен у 17 (14,1 %) беременных. Все они получали низкомолекулярные гепарины в индивидуально подобранных дозах под контролем коагулограммы. 78 (65,0 %) пациенткам были назначены препараты прогестерона в связи с симптомами угрозы прерывания беременности согласно стандартам (табл 18).

Таблица 18 – Осложнения беременности у пациенток I группы

Осложнения I триместра	Абс. число (n=120)	%
Угроза невынашивания	78	65,0
Анемия	5	4,2
Токсикоз	25	20,8
Артериальная гипертензия	4	3,3
Обострение экстрагенитальных заб-й	8	6,6
ОРВИ, грипп	10	8,3
Кольпит	42	35,0
АФС	17	14,1
Недостаточность функции желтого тела	48	40,0
Неразвивающаяся беременность	18	15,0
Самопроизвольный выкидыш	3	2,5
Осложнения II триместра	Абс. число (n=99)	%
Угроза невынашивания	47	47,4
Гестоз	9	9,0
Обострение экстрагенит. заболеваний	10	10,1
Дифф. утолщение плаценты (по УЗИ)	19	19,1
Многоводие	2	2,0
ФПН	4	4,0
ОРВИ, грипп	16	16,2
Анемия	14	14,1
ИЦН	18	18,2
Артериальная гипертензия	25	25,2
Кольпит	56	56,6
Полипы цервикального канала	11	11,1
Самопроизвольные выкидыши	8	8,0
Осложнения III триместра	Абс. число (n=91)	%
Угроза преждевременных родов	22	24,2

Продолжение таблицы 18

Гестоз	32	35,1
Гестационный пиелонефрит	5	5,5
Многоводие	23	25,2
Маловодие	7	7,6
ФПН	34	37,4
Анемия	14	15,3
Антенатальная гибель плода	1	1,1
Преждевременные роды	10	10,9

Во II триместре частым гестационным осложнением была угроза потери плода (47,4 %). Часто выявлялись вагинит (56,6 %), анемия (14,1 %), гестоз (9,0 %), респираторные заболевания (16,2 %), артериальная гипертензия (25,2 %), представляющие высокий риск развития перинатальных осложнений. Диффузное утолщение плаценты (19,1 %) и нарушение адекватной продукции околоплодных вод (2,0 %) являлись косвенными признаками изменения функции фетоплацентарного комплекса. Выраженные признаки внутриутробного страдания плода были выявлены у 4,0 % беременных.

Терапия беременных при наличии угрозы невынашивания проводилась индивидуально. Каждой беременной подбиралась схема в соответствии с характером и степенью выраженности выявленных нарушений: недостаточность прогестерона компенсировалась приемом микронизированного прогестерона (по 100 мг 2−3 раза в сутки), спазмолитическая (препараты магния, ректальные свечи с папаверином), седативная (валериана, отвар пустырника) и витаминотерапия (витамин Е, фолиевая кислота). Лечение ИППП во II триместре беременности проводилось при обнаружении воспалительного процесса и симптомах угрожающего аборта. В качестве терапии назначали макролиды (ровамицин по 3 млн ЕД 3 раза в день или джозамицин по 500 мг 2 раза в день в течение 10 дней) в сочетании с антимикотическими препаратами (натамицин интравагинально) и эубиотиками (лактобактерин в свечах, бифидумбактерин в свечах или перорально

5 доз ежедневно). При рецидивирующем течении вирусной инфекции проводилось в/в введение донорского иммуноглобулина (25,0 мл трехкратно с интервалом 2−3 дня в I–III триместрах). Также проводилась интерферонотерапия рекомбинантным интерфероном альфа-2b. Санация влагалища выполнялась с применением местной терапии комбинированным препаратом, содержащим неомицин, нистатин, преднизолон, тернидазол.

Во II триместре беременности профилактика или лечение фетоплацентарной недостаточности (ФПН) осуществлялись с помощью комплексов метаболитов и адаптогенов (витамины группы В, фолиевая кислота, витамин Е, энзимотерапия, дипиридамол). При выявлении признаков нарушения маточно-плацентарного кровообращения проводили инфузионную терапию препаратами, улучшающими микроциркуляцию и реологические свойства крови: пентоксифиллин или дипиридамол (4–5 мл в 400 мл физиологического раствора или реополиглюкина внутривенно капельно). Для улучшения обменных процессов в плаценте применялся экстракт свежих листьев артишока полевого в таблетках по 1–2 табл. 3 раза в день, эссенциале по 5 мл в 200–400 мл физиологического раствора, актовегин по 5 мл в 200–250 мл 5 % раствора глюкозы, инстенон по 2 мл в 250 мл физиологического раствора. Продолжительность лечения была индивидуальной, в среднем 5–7 инфузий на курс.

Лечение осложнений беременности в III триместре проводилось согласно основным принципам, выработанным для II триместра.

Коррекция ИЦН хирургически была осуществлена 15 (12,5 %) женщинам, 3 (2,5 %) пациенткам введен акушерский разгружающий пессарий в связи с поздней диагностикой ИЦН.

3.2.7. Результаты морфологического исследования шейки матки у пациенток I группы

Хирургические манипуляции для верификации диагноза были произведены 53 (44,1%) беременным I группы.

Полипэктомия была произведена 11 (9,1 %) пациенткам.

Полипэктомия и биопсия ШМ производилась под местной анестезией радиохирургическим методом («Surgitron») с использованием радиопетли в режиме «разрез и коагуляция» (мощность 2–4 ед.). Высокочастотные волны (3,8 МГц) обеспечивали бесконтактно разрез ткани и позволили удалить бескровно и безболезненно, полиповидные образования, не травмируя окружающие ткани, и взять информативный качественный материал для гистологического исследования.

Гистологическое исследование 11 удаленных полиповидных образований эндоцервикса выявило наличие в 6 (54,5 %) случаях истинных полипов и в 5 (45,4 %) – децидуальных псевдополипов.

Участки изъязвления и некроза с налетом фибрина наблюдались в 6 (54,5 %) случаях, диспластические изменения эпителия – у 1 (9,0 %) пациентки.

Децидуальные псевдополипы – округлое образование, не имеющее сосудистой ножки, состоящее по большей части из децидуальной ткани, имеющей в составе узкие железы эндометриального типа с незначительным содержанием секрета. В децидуальной ткани выявлены мелкие сосуды по артериальному типу и широкие венозные коллекторы. Большинство псевдополипов были с нарушениями кровообращения и участками деструкции в виде изъязвлений и некроза.

Небольшие остроконечные кондиломы наружных половых органов были удалены 10 (8,3 %) беременным с применением химического коагулянта солкодерма.

Солкодерм представляющий собой водный раствор - смесь уксусной, щавелевой и молочной кислот, ионов металлов с азотной кислотой.

Биопсия шейки матки была выполнена 42 (35,0 %) пациенткам I группы. Из них 3 (2,5 %) во время беременности и 16 (13,3 %) после прерывания беременности по поводу неразвивающейся беременности и самопроизвольного выкидыша, остальным 23 (19,2 %) – через 8 нед. после родов.

Показаниями для биопсии во время беременности явились атипическая цитологическая и кольпоскопическая картина, подозрительная на рак (неоднородная поверхность, экзофит, язва, атипичная васкуляризация (табл. 19).

Таблица 19 – Биопсии у пациенток I группы (n=120)

	Абс.	**%**
Биопсия шейки матки во время беременности	3	2,5
Биопсия шейки матки после прерывания беременности через 6–8 нед.	16	13,3
Биопсия шейки матки после родов через 8 нед.	23	19,2
Всего	42	35,0

Гистологическое исследование 3 биоптатов у пациенток с прогрессирующей беременностью выявило наличие у 1 беременной CIN II/III степени. У 2 пациенток – CIN III с элементами рака in situ у 1 из них и с нелеченной до беременности дисплазией тяжелой степени. Через 2 недели у нее произошел самопроизвольный аборт во II триместре. Все пациентки были направлены к онкологу. По рекомендации онколога 2 пациенткам беременность пролонгирована до доношенного срока, родоразрешены естественным путем с конизацией шейки матки через 6–8 нед. после родов.

16 пациенткам проведена биопсия через 6–8 нед. после прерывания беременности (у 9 пациенток с неразвивающейся беременностью и у 6 после самопроизвольного аборта, у 1 – после преждевременных родов). Обнаружены: у 6 пациенток – CIN II, у 3 – CIN III, у 1 – плоскоклеточная карцинома. У 6 пациенток определялась инвертированная кондилома с CIN I.

В остальных 23 (19,1 %) случаях биопсия проводилась пациенткам через 8 нед. после родоразрешения. При проведении гистологического исследования у 6 пациенток выявлена CIN I, у 12 – CIN II, у 3 – CIN III, у 2 – хронический цервицит с лейкоплакией.

В результате морфологического исследования 42 биоптатов пациенток с привычным невынашиванием беременности в анамнезе, с непролеченными доброкачественными заболеваниями шейки матки на этапе планирования

беременности, обследованных во время беременности, обнаружено: плоскоклеточная карцинома – у 1 (2,4 %), с-r in situ у 2 (4,7 %) пациенток, CIN III – у 7 (16,7 %) пациенток, CIN II – у 18 (42,9 %), CIN I – у 12 (28,6 %) (таблица 20).

Таблица 20 – Структура заболеваний шейки матки у беременных с привычным невынашиванием беременности в анамнезе (n=120) .

Заболевние	Абсолютное число	%
Плоскоклеточная карцинома	1	0.8
CIN III + рак in situ	9	7.4
CIN III +	18	15,0
CIN III +	12	10,0
Лейкоплакия шейки матки	15	12,5
Хронический цервицит	92	76,7
Полипы цервикального канала	11	9,1
Анатомическая ИЦН	4	3,3
Свищи шейки матки	1	0,8
Остроконечные кондиломы	74	61,6

В результате проведенного обследования беременных с привычным невынашиванием беременности в анамнезе выявлена высокая заболеваемость шейки матки у данной группы пациенток.

Таким образом, выявление у 1 пациентки плоскоклеточной карциномы, у 2 с-r in situ, CIN III – у 7 и CIN II у 18 женщин является примером упущенных возможностей диагностики и лечения этих женщин на этапе прегравидарной подготовки.

3.2.8. Исходы беременности у пациенток I группы

В результате анализа исходов беременности у пациенток I группы выявлено, что самопроизвольные выкидыши произошли у 8 (6,6 %) беременных во

II триместре, из них 1 (0,8 %) пациентке предварительно проводилась хирургическая коррекция ИЦН и 1 (0,8 %) – полипэктомия. В этих случаях произошло преждевременное излитие околоплодных вод и развитие хориоамнионита.

Неразвивающаяся беременность диагностирована у 18 (15,0 %) пациенток. Самопроизвольный выкидыш в I триместре в связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии, направленной на пролонгирование беременности, произошел у 3 (2,5 %) пациенток (таблица 21).

Таблица 21– Исходы беременности у пациенток I группы (n=120)

Исход беременности	(n=120)	%
Срочные роды:	80	66,7
Самопроизвольное родоразрешение Абдоминальное родоразрешение	n=80 69 11	% 86,3 13,7
Преждевременные роды	10	8,3
Самопроизвольный выкидыш в I и II триместрах	11	9,2
Антенатальная гибель плода	1	0,8
Неразвивающаяся беременность	18	15,0
Репродуктивные потери	30	25,0

Антенатальная гибель плода диагностирована у 1 (0,8 %) пациентки. В таблице 17 представлены убедительные доказательства необходимости и очевидной эффективности прегравидарной подготовки, состоящей не только в лечении инфекции генитального тракта до оплодотворения, но и заблаговременном выявлении и лечении патологии шейки матки.

Общая частота неблагоприятных исходов беременности (спонтанные аборты, НБ, антенатальная гибель плода, преждевременные роды) у пациенток I группы составила 33,3 %.

Как правило, родоразрешение проводилось через естественные родовые пути – 69 случаев (86,3 %). Оперативные роды были лишь у 11 (13,7 %) женщин. Показаниями к кесареву сечению явились: преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (9,1 %), гестоз (9,1 %), слабость родовой деятельности (9,1 %), рубцовая деформация шейки матки после конизации и пластики (36,3 %),

несостоятельный рубец на матке после кесарева сечения (9,1 %), миома матки (9,1 %), ФПН (9,1 %), острая гипоксия плода (9,1 %).

Репродуктивные потери у пациенток I группы составили 25,0 %, что сопоставимо с данными многих исследователей.

При анализе исходов беременности у пациенток с патологией шейки матки обнаружено, что репродуктивные потери составили 28,8 %, тогда как у пациенток со здоровой шейкой матки – 19,1 % (таблица 22).

Таблица 22 – Исходы беременностей у пациенток I группы (n=120)

Исход беременности	С патологией шейки матки (CIN, свищи, полипы, лейкоплакии) (n=73)		Без патологии шейки матки (эктопия, МПЭ) (n=47)	
	Абсол.	%	Абсол	%
Срочные роды	45	61,6	35	74,5
Преждевременные роды	7	9,6	3	6,4
Самопроизвольный выкидыш	8	11,0	3	6,4
Неразвивающаяся беременность	13	17,8	5	10,6
Антенатальная гибель плода	-	-	1	2,1
Репродуктивные потери	21	28.8	9	19,1

Следует отметить, что при детальном анализе заболеваний шейки матки у пациенток с привычным невынашиванием в анамнезе и неблагоприятными исходами последующей беременности обнаружено, что из 18 женщин с НБ CIN диагностирована у 11 (61,1 %); из 11 пациенток, у которых беременность завершилась самопроизвольным выкидышем, CIN диагностирована у 5 (45,4 %); из 10 пациенток с преждевременными родами у 4 (40,0 %) была выявлена CIN.

Таким образом, репродуктивные потери в группе пациенток с CIN составили 40,0 %. Преждевременные роды были у 4 (10,0 %), срочные – у 20 (50,0 %) (таблица 23).

Таблица 23 – Исходы беременности у пациенток с привычным невынашиванием беременности в анамнезе с диагностированными CIN (n=40).

Исходы беременностей	Абсолютное количество	%
Срочные роды	20	50,0
Преждевременные роды	4	10,0
Самопроизвольные выкидыши	5	12,5
Неразвивающаяся беременность	11	27,5
Репродуктивные потери	16	40,0

Представленный анализ является убедительным доказательством наличия отягощенного акушерского и гинекологического анамнеза у большинства обследуемых пациенток с привычным невынашиванием беременности, высокой частоты заболеваний шейки матки у пациенток до наступления беременности, некорректной тактики ведения пациенток с патологией шейки матки, которая заключается, по сути, в длительном наблюдении пациенток вместо проведения адекватного лечения до наступления беременности. Вероятно, данная тактика является определяющим фактором неблагоприятного исхода беременности.

Проводимую на сегодняшний день прегравидарную подготовку пациенток с привычным невынашиванием беременности нельзя оценить как адекватную, т.к. частота репродуктивных потерь составила 25,0 %.

В то же время среди женщин с диагностированными CIN частота репродуктивных потерь была равна 40,0 %.

А среди 18 пациенток с установленным диагнозом «неразвивающаяся беременность» CIN выявлена у 61,1%.

Среди беременных с привычным невынашиванием беременности в анамнезе ВПЧ ВКР выявлен у 70,8%. Выявление плоскоклеточного рака у 1 (0,8%) пациентки, CIN III у 9 (7,4%) с элементами c-r in situ – у 2 из них (1,6%).

Недопустимо планирование беременности у женщин при наличии тяжелых интраэпителиальных поражений шейки матки HSIL (CIN II и CIN III), а тем более с преинвазивной и микроинвазивной карциноме.

Высокая доля выявленных доброкачественных заболеваний шейки матки среди женщин с репродуктивными потерями (21 из 30, т.е. 70,0 %) диктует необходимость лечения патологии шейки матки на этапе прегравидарной подготовки, что можно рассматривать как резерв для снижения репродуктивных потерь.

3.3. Результаты проспективного исследования пациенток на этапе прегравидарной подготовки (II группа)

Нами был проведен проспективный анализ результатов обследования 100 пациенток с привычным невынашиванием беременности, обратившихся за консультативной помощью в НКО ГБУЗ МО МОНИИАГ на этапе прегравидарной подготовки, которые составили II группу.

Как было отмечено выше, анализ данных анамнеза и оценка сопутствующей экстрагенитальной патологии не выявили значительных различий в группах обследуемых.

3.3.1. Результаты визуального осмотра шейки матки

При осмотре шейки матки у пациенток II группы при помощи зеркал было обнаружено, что только у 39 (39,0 %) отсутствовали патологические визуальные изменения шейки матки.

Гипертрофия шейки матки наблюдалась у 10 (10,0 %), рубцовая деформация шейки матки – у 11 (11,0 %), эктопия шейки матки – у 12 (12,0 %), полиповидные образования в цервикальном канале – у 2 (2,0 %), экзофитные образования, подозрительные на рак, – у 2 (2,0 %) пациенток, цервико-вагинальные свищи после хирургической коррекции ИЦН в период предыдущих беременностей диагностированы у 5 (5,0 %) (таблица 24).

Таблица 24 – Данные визуального осмотра шейки матки у пациенток II группы (n=100)

Характер визуальных изменений	Абс. число(n=100)	%
Не изменена	39	39,0
Гипертрофия	10	10,0
Рубцовая деформация шейки матки	11	11,0
Цервико-вагинальные свищи	5	5,0
Эктропион	26	26,0
Эктопия	12	12,0
Полиповидные образования	2	2,0
Изменения подозрительные на рак	2	2,0
Кровоточивость	15	15,0
Остроконечные кондиломы вульвы и влагалища	21	21,0

Кровоточивость при осмотре отмечалась у 15 (15,0 %) пациенток.

Клинические проявления ПВИ в виде остроконечных кондилом вульвы и влагалища были у 21 (21,0 %) пациентки, у 9 (7,5 %) из них они имели большие размеры.

3.3.2. Результаты лабораторных методов исследования

Бактериологическое и ПЦР-исследование соскобов из цервикального канала и влагалища выявило практически у всех пациенток нарушение микробиоценоза влагалища, а также высокую частоту ИППП.

Среди условно-патогенной флоры выявлены: Esherichia coli у 19 (19,0 %), Enterococcus faecalis у 17 (17,0 %), Staphylococcus epidermidis у 12 (12,0 %) пациенток.

Бактериальный вагиноз наблюдался у 58,0 %, вульвовагинальный кандидоз – у 18,0 % женщин. В 35,0 % случаев обнаружена микст-инфекция (табл. 25).

Таблица 25 – Этиологическая структура условно-патогенной микрофлоры во II группе (n=100).

Результаты микробиологических исследований	Абс.	%
Corinebacterium	12	12,0
Staphylococcus epidermidis	12	12,0
Enterococcus faecalis	17	17,0
Escherichia coli	19	19,0
Дрожжеподобные грибы	18	18,0
Микст-инфекция	35	35,0

При обследовании на урогенитальную инфекцию у женщин с ПНБ выявлялись следующие возбудители ИППП (таблица 26).

Таблица 26 – Этиологическая структура выявленных возбудителей ИППП у пациенток II группы (n=100)

Возбудитель	Абс.число	%
ВПЧ 6,11 типов	9	9,0
ВПЧ высокого канцерогенного риска	59	59,0
ВПГ	12	12,0
ЦМВИ	5	5,0
Ureaplasma urealyticum	29	29,0
Mycoplasma genitalium	17	17,0
Chlamydia trachomatis	5	5,0
Gardnerella vaginalis	58	58,0
Candida albicans	18	18,0
Моноинфекция	18	18,0

ВПЧ выявлен у 59,0 % пациенток, ВПГ у 12,0 %, ЦМВИ у 5,0 %, уреаплазмы у 29,0 %, микоплазмы у 17,0 %, хламидии у 5,0 %, гарднереллы у 58,0 %, кандиды у 43,0 %.

Наблюдались преимущественно ассоциации вирусов, бактерий и грибов, моноинфекция отмечена лишь у 18 (18,0 %) пациенток

Лечение ИППП у пациенток проводилось при выявлении возбудителя, при обнаружении проявлений воспалительного процесса. Так, применялась антибиотикотерапия препаратами широкого спектра (доксициклин, джозамицин в рекомендуемых дозах в течение 10 дней) в сочетании с антимикотическими

препаратами (натамицин интравагинально) и эубиотиками (лактобактерин в свечах, бифидумбактерин в свечах или перорально 5 доз ежедневно). Также проводилась интерферонотерапия рекомбинантным интерфероном альфа-2b. Санация влагалища выполнялась с применением местной комбинированной терапии: метронидазол 750 мг + миконазол 200 мг 7–10 дней.

Инфицированность ВПЧ (более 10/4 ДНК ВПЧ в 1 мл) среди всех обследованных пациенток составила 68 (68,0 %), из них ВПЧ высокого канцерогенного риска – 59,0 %, ВПЧ 6/11 типами – 9,0 % (табл. 27).

Таблица 27 – Типы ВПЧ у пациенток II группы

Типы ВПЧ-инфекции	Число пациенток	
	Абс. (n=68)	%
Тип 16	15	22,2
Тип 18	9	13,2
Тип 16+18	5	7,4
Тип 53	3	4,4
Тип 33+35+53	2	2,9
Тип 16+31+51	9	13,2
Тип 31	4	5.8
Тип 33	2	2,9
Тип 51	1	1,5
Тип 45+51	3	4,4
Тип 58	3	4,4
Тип 35	1	1,5
Тип 68	2	2,9
11, 6	9	13,2

Всем 32 (32,0 %) пациенткам при отсутствии ВПЧ 16-го и 18-го типа в клинически значимом количестве, с результатами цитологического исследования типа NILM и нормальной кольпоскопической картиной была предложена вакцинация квадривалентной вакциной Гардасил. Вакцинация была проведена согласно

инструкции, трехкратно, на этапе прегравидарной подготовки 25 (25,0 %) пациенткам [30, 38, 97, 149, 181].

Пациенткам с ВПЧ в клинически значимом количестве с аномальными кольпоскопическими картинами был рекомендован аллоферон 1,0 мл подкожно через день, курс 6 инъекций, или инозин пранобекс по 2 таблетки 3 раза в день в течение 10 дней, в дальнейшем назначали 2–3 аналогичных курса с интервалом 10–14 дней.

Аллоферон – оригинальный противовирусный препарат нового типа с локальным иммуномодулирующим действием (фармакотерапевтическая группа: противовирусное, иммуномодулирующее средство, одобренное к применению Минздравом РФ от 22.09.03 г.) [15, 16, 26, 93].

Лечение ПВИ осуществлялось комплексно, с применением противовирусной терапии и деструктивных методов [16, 20, 26, 93].

После проведения санации с применением антибактериальных препаратов системного и местного действия, а также противовирусного препарата с иммуномодулирующим действием пациенткам проводилось контрольное кольпоскопическое и цитологическое исследования, при необходимости проводились деструктивные методы лечения [41, 58, 97].

3.3.3. Результаты ультразвукового исследования шейки матки

Ультразвуковое исследование шейки матки пациенткам проводилось на 5–9-й день менструального цикла.

Средняя длина шейки матки составила 3,45±0,39 см, толщина – в среднем 2,52±0,34 см. Объем шейки матки в среднем составил 12,5±2,6 $см^3$.

Диаметр внутреннего зева в среднем составлял 0,37±0,08 см.

Утолщение М-эхо шейки матки выявлено у 89 пациенток, из них у 61 >0,7 см и у 28 >0,9 см. У всех пациенток при лабораторном исследовании выявлены нарушения микробиоценоза влагалища, а у подавляющего большинства и ИППП (таблица 28).

Таблица 28 – Результаты ультразвукового исследования шейки матки у пациенток II группы

	Без родов в анамнезе	Роды в анамнезе
Длина шейки матки, см	3,21 ±0,49	3,7 ±0,45
Толщина шейки, см	2,41 ± 0,35	2,89± 0,41
Объем шейки матки, $см^3$	10,4 ± 4,2	17,3± 5,1
М-Эхо, см	0,75 ±0.3	0,76 ± 0,4

Увеличение толщины более 32 мм выявлено у 25 пациенток, у них же отмечено наибольшее количество гипоэхогенных включений в верхней и средней части шейки матки.

Гипоэхогенные включения (кисты) в толще шейки матки выявлены практически у всех пациенток. В верхней и средней трети шейки матки у 79 (79,0 %) пациенток с подтвержденным цервицитом размер включений 0,3–1,7 см, а в нижней трети – 0,3–0,8 см, у 12 – без изменений на шейки матки.

У 12 пациенток в нижней трети шейки матки отмечены небольшие гиперэхогенные участки длиной 2,5–6,2 мм. У 11 из них при визуальном осмотре выявлена рубцовая деформация шейки матки.

Полипы выявлены у 2 (2,0 %) пациенток в виде гиперэхогенных структур в просвете цервикального канала размерами 7 х 9 х 8 мм и 12 х 10 х 15 мм.

Учитывая вариабельность топографии сосудов, измерение кровотока, у всех пациенток II группы, так же как и у пациенток I группы, проводили на уровне средней трети шейки матки. ИР составил 0,68–0,79.

Среднее значение VI шейки матки составило 1,1±0,4 %. FI шейки матки составил 26,4±0,5, ИР – 0,69 ±0,02.

У 2 пациенток с полипами шейки матки при ЦДК выявлялась сосудистая «ножка», единичный локус кровотока, ИР 0,69±0,02, VI – 1,3, FI – 28,1.

У пациенток с CIN I нормальные размеры шейки матки, правильная форма, четкий контур, ИР 0,66 ±0,02, VI – 1,3, FI – 28,1.

У пациенток с CIN II наблюдалась эхопризнаки хронического цервицита, неравномерное утолщение М-эхо цервикального канала.

У пациенток с CIN III несколько увеличенный объем шейки матки, пониженная эхогенность в субэкзоцервикальной или субэндоцервикальной строме с множественными кистами, нечеткий наружный контур эндоцервикса, ИР – 0,52±0,03, VI – 1,9, FI – 28,1.

У пациентки с позднее подтвержденным раком in situ при биометрии размеры шейки матки были не увеличены, пониженная эхогенность в субэкзоцервикальной строме с множественными кистами, гиперваскуляризация, ИР – 0,43, VI – 0,9, FI – 29,3.

При плоскоклеточной карциноме определялся участок пониженной эхогенности на передней губе шейки матки, размером 8 х 12 мм с неровным контуром. При ЦДК этот участок был гиперваскуляризирован, ИР – 0,49, VI – 8,5 %, FI – 31,3.

3.3.4. Результаты цитологического обследования

Цитологического исследования соскобов с экзо- и эндоцервикса выявило, что тип NILM определялся только у 11 (11,0 %) пациенток.

Изменения по типу ASCUS были выявлены у 36 (36,0 %) пациенток.

Мазки типа LSIL определялись у 38 (38,0 %) пациенток (таблица 29).

Таблица 29 – Особенности цитологических мазков у пациенток II группы (n=100)

Типы цитологических мазков	Абс. число (n=100)	%
NILM	11	11,0
ASCUS	36	36,0
LSIL	38	38,0
HSIL	15	15,0
Гипер-паракератоз	18	18,0
Койлоциты	56	56,0

Мазок типа HSIL был выявлен у 15 (15,0 %) пациенток.

Гиперпаракератоз выявлялся у 18 (18,0 %) пациенток. Обнаружена пролиферация парабазальных клеток с ороговением поверхностного слоя. При

паракератозе в поверхностном слое наблюдались многочисленные слои мелких компактных клеток с пикнотичными ядрами, участки изменений были четко отделены от нижележащих слоев нормального эпителия.

При цитологическом исследовании признаки папилломавирусного поражения шейки матки (наличие койлоцитов) были обнаружены у 56,0 % пациенток.

3.3.5. Результаты кольпоскопического обследования у пациенток

Расширенная кольпоскопия, проведенная всем пациенткам II группы с привычным невынашиванием беременности, позволила выявить наличие нормальной кольпоскопической картины только у 39 (39,0 %) женщин. Неизмененный МПЭ выявлен у 27 (27,0 %) пациенток, эктопия с нормальной зоной трансформации у 12 (12,0%),.

Кондиломы влагалища и вульвы у 21 (21,0 %) пациентки, очаги эндометриоза у 3 (3,0 %), полиповидные образования цервикального канала – у 2 (2,0%) пациенток.

Лейкоплакия выявлена у 18 (18,30% пациенток.

Цервико-вагинальные свищи выявлены у 5 (5,0%) пациенток.

Экзофитные образования, подозрительные на рак у 2 (2,0 %). У 3 (3,0%) пациенток визуализировались атипичные сосуды. (таблица 30).

Таблица 30 – Данные кольпоскопического исследования у пациенток II группы (n=100)

	Кольпоскопические признаки	абс. (n=100)	%
Нормальные кольпоскопические картины (39,0%)	Оригинальный многослойный плоский эпителий	27	27,0
	Эктопия с зоной трансформации	12	12,0

Продолжение таблицы 30

Аномальные кольпоскопические картины (61,0%)	Степень I (Слабо выраженные изменения) (38,0%)	Тонкий ацетобелый эпителий с неровными нечеткими контурами	38	38,0
		Нежная пунктация	25	25,0
		Нежная мозаика	29	29,0
	Степень II (выраженные поражения) (15,0%)	Плотный ацетобелый эпителий с четкими контурами	15	15,0
		Ацетобелый плотный ободок вокруг открытых желез	5	5,0
		Грубая мозаика	9	9,0
		Грубая пунктация	7	7,0
		Внутри поражения-контуры более плотного ацетобелого участка	3	3,0
		Приподнятые края	2	2,0
Неспецифические признаки		Лейкоплакия	18	18,0
		Йоднегативная зона	5	5,0
Подозрения на инвазию		Атипичные сосуды	3	3,0
		Полиповидные образования цервикального канала	2	2,0
		Кондиломы	21	21,0
		Воспаление	81	81,0
		Цервико-вагинальные свищи	5	5,0
		Эндометриоз	3	3,0

Слабовыраженные изменения были выявлены у 38 (38,0%).

Нежная мозаика наблюдалась у 29 (29,0 %) пациенток и напоминала сетчатую мраморность, не возвышалась над окружающими тканями (рисунок 4).

Рисунок 4 – Тонкий АБЭ, нежная пунктация и мозаика (CIN I).

Грубая пунктация выявлена у 7 (7,0 %) пациенток, грубая мозаика у 9 (9,0 %) женщин. Проба Шиллера была преимущественно отрицательна.

Грубые изменения на шейке матки, такие как толстая лейкоплакия, возвышающийся густой АБЭ с грубой мозаикой и пунктацией, были выявлены у 9 (9,0 %) пациенток (рисунок 5,6).

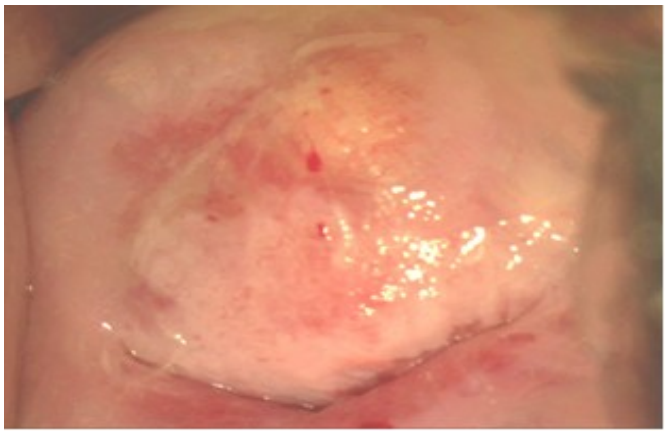


Рисунок 5 – Грубый плотный АБЭ с четкими контурами (гистологически CIN II/III).

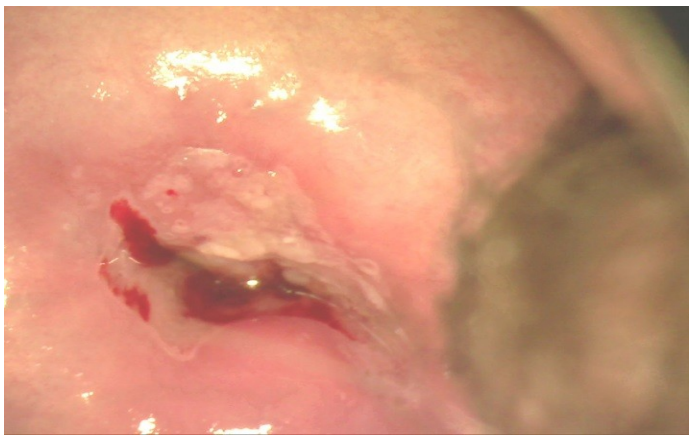


Рисунок 6 – Признак гребня у стыка (гистологически CIN III).

Проба Шиллера в большинстве случаев была отрицательной.

Йоднегативная зона, выявляющаяся только с помощью пробы Шиллера, с четкими контурами, имеющая причудливые формы, напоминающие географический рельеф, обнаружена у 5 (5,0 %) пациенток.

При проведении кольпоскопии у 21 (21,0 %) пациентки II группы выявлены остроконечные кондиломы вульвы и влагалища.

У 3 (3,0 %) пациенток кольпоскопическая картина позволяла заподозрить карциному (рисунок 7):

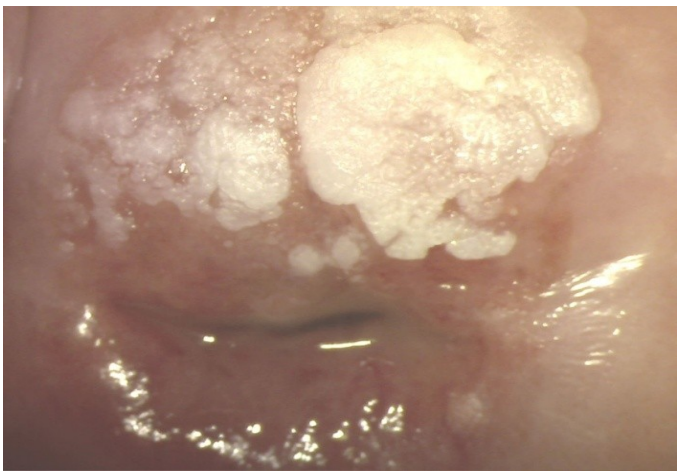


Рисунок 7 – Грубый АБЭ. Признак внутренней границы (гистологически – плоскоклеточная карцинома).

После проведения стандартной кольпоскопии 53 (53,0 %) (рисунок 8,9) пациенткам с аномальными результатами цитологических мазков была проведена DySIS-кольпоскопия (рисунок 10).

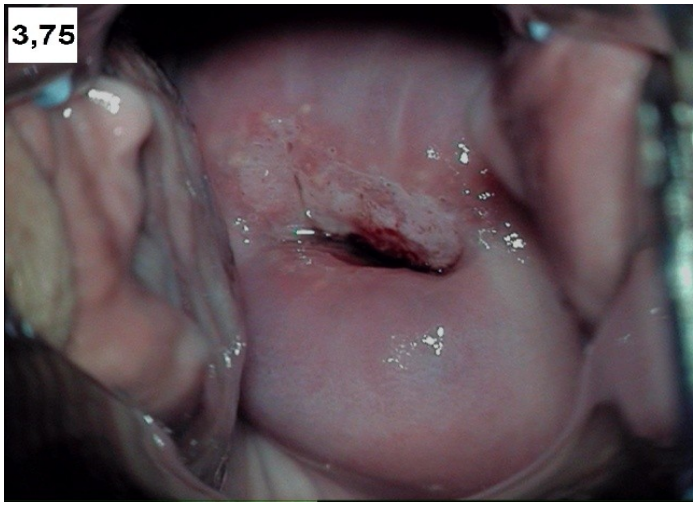


Рисунок 8 – После нанесения 3,0 %-ной уксусной кислоты.

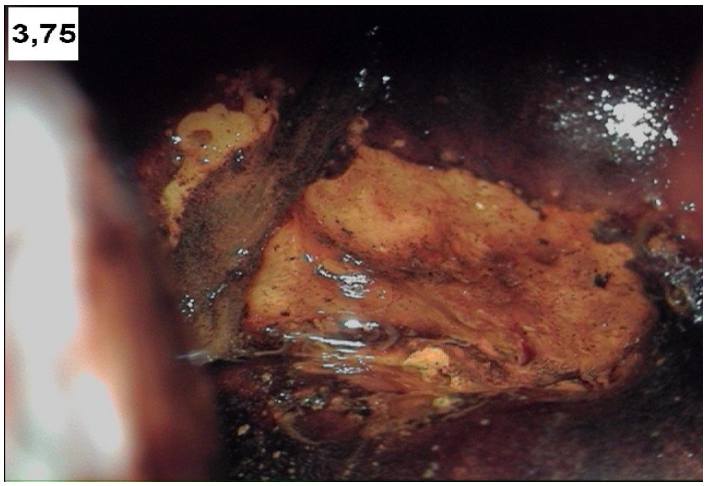


Рисунок 9 – После проведения пробы Шиллера.

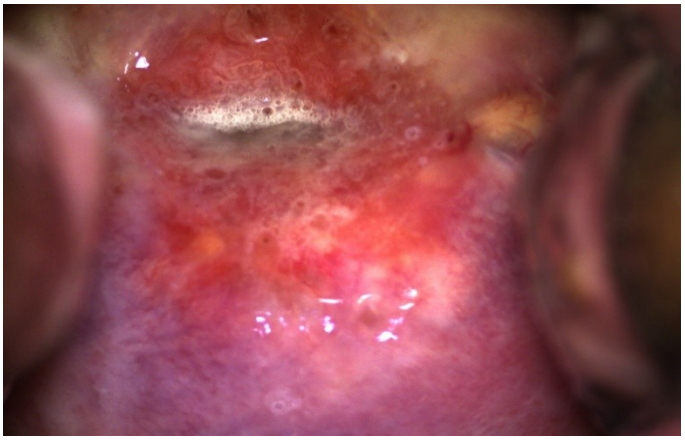


Рисунок 10 – DySIS-кольпоскопия: после нанесения 3,0 %-ной уксусной кислоты.

После нанесения уксусной кислоты произведен замер ацетобелого эффекта в автоматическом режиме (рисунок 11).

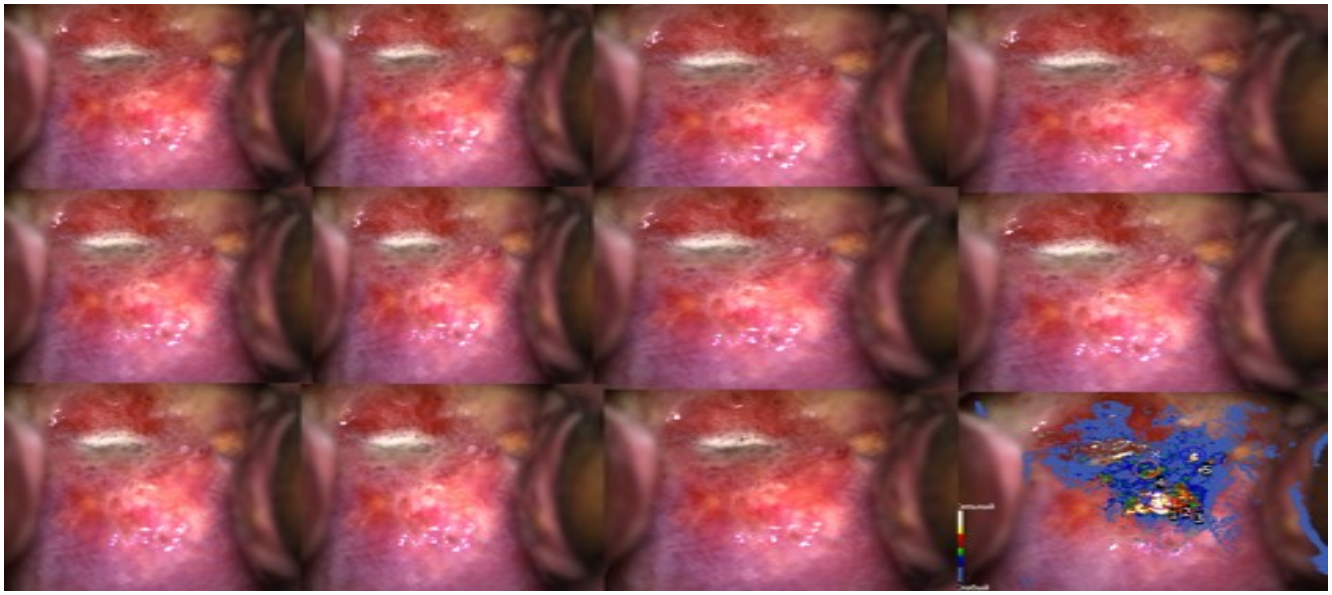


Рисунок 11 – DySIS-картирование шейки матки.

После записи серий изображений, пограммное обеспечение выполнило автоматическое выравнивание изображения с точностью до пикселя, чтобы компенсировать движения во время сканирования.

Проведена оценка карты DySIS (рисунок 12).

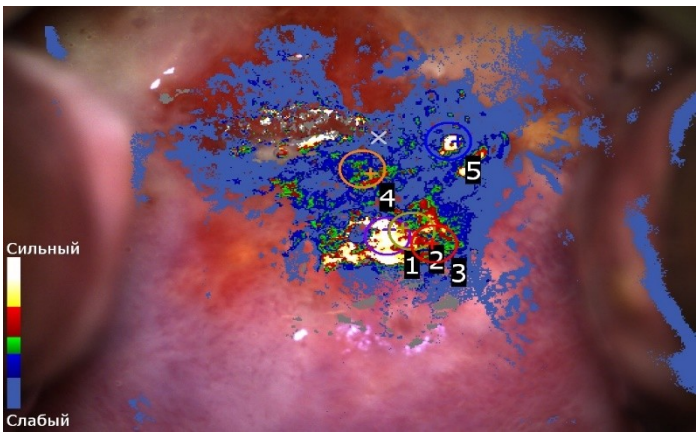


Рисунок 12 – DySIS-кольпоскопия: высокая фокальная активность.

При картировании были получены следующие результаты: у 15 пациенток с цитологическими результатами HSIL и выявленными при кольпоскопии выраженными изменениями при DySIS-кольпоскопии выявлялись выраженные зоны поражения.

Из 38 (38,0 %) пациенток с LSIL (при цитологическом исследовании) и выявленными при стандартной кольпоскопии слабовыраженными изменениями при DySIS-кольпоскопии у 5 (13, 2 %) были выявлены участки с фокальной выраженностью поражения. У остальных 33 (86,8 %) изменения были слабовыраженные.

Заключение: DySIS-картирование является более чувствительным, чем расширенная кольпоскопия в обнаружении более выраженных изменений и позволяет выявить дополнительно до 13,2% случаев HSIL среди пациенток с LSIL.

Клинический случай

Пациентка Х.О.А., 37 лет, Б3 В2 А1 ВПЧ 16, 18.

Цитология HSIL, умеренная дисплазия плоского эпителия (CIN II).

Кольпоскопия 01.11.16. Удовлетворительная кольпоскопическая картина. Зона трансформации 2 типа. Аномальная кольпоскопическая картина (плотный АБЭ, грубая мозаика, грубая пунктация; возвышение над уровнем слизистой оболочки). Диагноз: HSIL (рис. 8-12).

Гистологическое исследование. Во фрагментах шейки матки на ограниченном участке ЗТ в метапластическом плоском эпителии структурные особенности плоскоклеточного интраэпителиального поражения высокой степени тяжести (HSIL/CIN III) с неглубоким распространением на крипты эндоцервикса, без патологических изменений в краях эксцизии. Пациентка направлена к онкологу. Произведена конизация шейки матки, выскабливание слизистой оставшейся части цервикального канала.

3.3.6. Результаты морфологического исследования биоптатов шейки матки

В результате комплексного обследования пациенток II группы у 53 (53,0 %) пациенток были выявлены показания для биопсии шейки матки.

Показания для биопсии шейки матки: аномальные цитологические и кольпоскопические картины, подозрительные на рак.

Биопсия шейки матки выполнялась с применением местного обезболивания при помощи радиохирургического метода («Surgitron») с использованием насадки типа петля в режиме «разрез и коагуляция» (мощность 2–4 ед.). Гистологическое исследование 53 биоптатов позволило выявить наличие у 1 (1,0 %) пациентки плоскоклеточной карциномы шейки матки у 2 (2,0 %) карциномы in situ, у 22 (22,0 %) – CIN I, у 13 (13,0 %) –CIN II, у 4 (4,0 %) – CIN III.

Лейкоплакия шейки матки подтверждена гистологически у 7 (7,0 %) пациенток, а хронический цервицит – у 4 (4,0 %) женщин.

Таким образом, нами получены данные о патологии шейки матки у пациенток с ПНБ в анамнезе.

1 (1,0 %) пациентка с гистологически подтвержденной плоскоклеточной карциномой и 2 (2,0 %) с карциномой in situ для дальнейшего лечения были направлены к онкологу. 4 (4,0 %) пациенткам с CIN III после консультации онколога была проведена конизация шейки матки, 13 (13,0 %) пациенткам с

CIN II – петлевая эксцизия. 22 (22,0 %) пациенткам с CIN I произведена радиоволновая деструкция шейки матки (таблица 31).

Таблица 31 – Структура заболеваний шейки матки у женщин с привычным невынашиванием беременности (n=100)

Заболевание	Абсолютное количество	%
Плоскоклеточная карцинома	1	1,0
CIN III + cancer in situ	6	6,0
CIN II	13	13,0
CIN I	22	22,0
Лейкоплакия	11	11,0
Хронический цервицит	89	89,0
Полипы	2	2,0
Анатомическая ИЦН	1	1,0
Свищи шейки матки	5	5,0
Остроконечные кондиломы	21	21,0
Выраженная рубцовая деформация шейки матки	11	11,0

Полипэктомия и РДВ матки под контролем гистероскопии была произведена 2 (2,0 %) пациенткам.

21 (21,0 %) пациентке с остроконечными кондиломами наружных половых органов произведено их удаление с применением химического коагулянта солкодерма.

1 (1,0 %) пациентке с выявленной анатомической ИЦН произведен лапароскопический цирклаж в условиях ГБУЗ МО МОНИИАГ.

Фистулорафия была произведена 5 (5,0 %) пациенткам с ПНБ и выявленными цервико-вагинальными свищами на этапе прегравидарной подготовки. 7 (7,0 %) пациенткам с выраженной деформацией шейки матки и разрывами была проведена пластика методом расслоения.

3.3.7. Особенности течения беременности у пациенток II группы

За время наблюдения (36 мес.) у 82 пациенток II группы самопроизвольно наступили беременности.

18 пациенток перестали планировать беременность в связи с изменившимися семейными обстоятельствами.

Многоплодных беременностей не отмечено.

Течение I триместра беременности осложнялось угрозой прерывания у 3 из 5 пациенток – 48 (58,5 %). Вагинит выявлен у у 15 (18,3 %) пациенток. Токсикоз – у 9 (10,9 %), анемия – у 6 (7,3 %) пациенток. 48 пациенткам были назначены препараты прогестерона в связи с симптомами угрозы прерывания беременности. 14 (17,1 %) пациенток в I триместре беременности перенесли ОРВИ .

3 (3,6 %) пациентки по поводу АФС получали низкомолекулярные гепарины в индивидуально подобранных дозах начиная с этапа прегравидарной подготовки.

У 4 (4,9 %) пациенток при УЗИ обнаружена неразвивающаяся беременность. У 1 (1,2 %) пациентки произошел самопроизвольный выкидыш на фоне терапии, направленной на пролонгирование беременности.

Во II триместре частым осложнением была угроза невынашивания беременности (36,8 %). Одинаково часто выявлялись вагинит (10,5 %), гестационный пиелонефрит (10,5 %), респираторные заболевания (10,5 %). Частым осложнением были: анемия (11,8 %), диффузное утолщение плаценты (по УЗИ) (6,6 %). ИЦН обнаружена в 7 (9,2 %) случаях. У 5 женщин произведена хирургическая коррекция и 2 пациенткам введен акушерский разгружающий пессарий в связи с поздней диагностикой ИЦН.

III триместр беременности осложнился преэклампсией средней степени тяжести у 9,2 %, угроза преждевременных родов наблюдалась у 14,5 % пациенток. Признаки нарушения адекватной продукции околоплодных вод (многоводие, маловодие) были выявлены у 6 пациенток (7,8 %) .ФПН выявлена при УЗИ у 5 (6,6 %) пациенток, в связи с чем всем пациенткам проведен курс лечения

плацентарной недостаточности.(табл. 32).

Таблица 32 – Осложнения беременности у пациенток II группы (n=82)

Осложнения I триместра	Абс. число (n=82)	%
Угроза невынашивания	48	58,5
Анемия	6	7,3
Токсикоз	9	10,9
Артериальная гипертензия	–	–
Обострение экстрагенитальных заб-й	–	–
ОРВИ, грипп	14	17,1
Вагинит	15	18,3
АФС	3	3,6
Неразвивающаяся беременность	4	4,9
Самопроизвольный выкидыш	1	1,2
Осложнения II триместра	Абс. число (n=77)	%
Угроза невынашивания	28	36,8
Гестационный пиелонефрит	8	10,5
Обострение экстрагенит. заболеваний	4	5,2
Дифф. утолщение плаценты (по УЗИ)	5	6,6
Многоводие	1	1,3
ФПН	–	–
ОРВИ, грипп	8	10,5
Анемия	9	11,8
ИЦН	7	9,2
Артериальная гипертензия	2	2,6
Вагинит	8	10,5
Самопроизвольные выкидыши	–	–
Осложнения III триместра	Абс. число (n=77)	%
Угроза преждевременных родов	11	14,4
Преэклампсия	7	9,2
Гестационный пиелонефрит	4	5,2
Многоводие	3	3,9
Маловодие	3	3,9
ФПН	5	6,6
Анемия	9	11,8
Антенатальная гибель плода	–	–
Преждевременные роды	5	6,1

Однако 1 (1,3 %) пациентка в связи с нарастанием признаков страдания плода была преждевременно родоразрешена путем кесарева сечения в 36 недель беременности.

3.3.8. Исходы беременностей у пациенток II группы

Проанализированы исходы беременностей, наступивших за время наблюдения у пациенток с ПНБ в анамнезе после прегравидарной подготовки, включающей обследование шейки матки и лечение выявленной патологии (табл.33).

Таблица 33 – Исходы беременности у пациенток II группы (n=82)

Исход беременности	(n=82)	%
Срочные роды:	72	87,8
	n=72	%
Самопроизвольное родоразрешение	66	91,7
Абдоминальное родоразрешение	6	8,3
Преждевременные роды	5	6,1
Самопроизвольный выкидыш в I триместре	1	1,2
Самопроизвольный выкидыш в II триместре	-	-
Антенатальная гибель плода	-	-
Неразвивающаяся беременность	4	4,9
Репродуктивные потери	5	6,1

Как правило, родоразрешение проводилось через естественные родовые пути 66 (91,7 %). Оперативные роды были лишь у 6 (8,3 %) женщин. Показаниями к кесареву сечению явились: в 1 (16,6 %) случае преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, в 1 (16,6 %) случае – преэклампсия, в 1 (16,6 %) случае – слабость родовой деятельности, рубцовая деформация шейки матки после конизации и пластики – у 1 (16,6 %) пациентки, у 1 (16,6 %) – ФПН и у 1 (16,6 %) – состояние после лапароскопического циркляжа.

Из 25 пациенток, вакцинированных препаратом Гардасил на этапе прегравидарной подготовки, беременность наступила у 15 (60,0 %) и завершилась срочными самопроизвольными родами с рождением здоровых детей.

Репродуктивные потери у пациенток II группы составили 6,1 %.

Таким образом, проведенное исследование выявило, что среди пациенток с ПНБ заболевания шейки матки встречаются часто: LSIL (CIN I) 22 %, HSIL – 17 %, в том числе CIN II (13,0%), CIN III (4,0%), рак in situ – 2,0 %, плоскоклеточная карцинома – 1 %, лейкоплакия шейки матки – 11 %, цервико-вагинальные свищи после предыдущих хирургических коррекций ИЦН – 5 %, хронический цервицит – 89,0 %. Инфицированность ВПЧ ВКР женщин с ПНБ составляет 68 %.

На этапе прегравидарной подготовки пациентки с привычным невынашиванием беременности должны быть комплексно обследованы. Лечение LSIL, HSIL, лейкоплакии, цервико-вагинальных свищей и выраженной рубцовой деформации послеродовыми разрывами, коррекций анатомической ИЦН должно проводиться на этапе прегравидарной подготовки.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проблема привычного невынашивания беременности обладает особой актуальностью с позиций медицинского и социального аспектов. Обусловлено это в первую очередь высокой частотой данной патологии, достигающей, по данным ВОЗ, 15–20 % исходов всех беременностей.

Частота привычного невынашивания беременности ов России составляет до 20 % всех неблагоприятных исходов беременности [54].

Также особую актуальность представляет проблема заболеваемости шейки матки за счет особой анатомо-гистологической конструкции, функциональных особенностей шейки матки, во многом определяющей полноценность репродуктивной функции пациентки.

Растет заболеваемость раком и предраком шейки матки у молодых женщин.

В настоящее время в доступных отечественных и зарубежных публикациях встречается весьма мало сведений о прегравидарной подготовке пациенток с привычным невынашиванием беременности при заболеваниях шейки матки.

Целью нашего исследования явилась оптимизация прегравидарной подготовки женщин с привычным невынашиванием путем диагностики и лечения заболеваний шейки матки.

Дизайн исследования включал ретроспективный анализ амбулаторных карт 120 беременных с привычным невынашиванием в анамнезе, впервые обратившихся в НПО ГБУЗ МО МОНИИАГ в 1 триместре беременности (I группа) и проспективное обследование 100 пациенток с привычным невынашиванием в анамнезе, обратившихся за консультативной помощью в НПО ГБУЗ МО МОНИИАГ на этапе прегравидарной подготовки (II группа).

При анализе клинико-анамнестических данных пациенток, не выявлены различия в возрасте, характере менструальной функции, частоте экстрагенитальных заболеваний по группам. Как следует из полученных данных (табл. 3), все обследованные пациентки находились в возрасте от 20 до 40 лет.

Средний возраст обследуемых пациенток составил в I группе 27,7±5,5 года, во II группе – 31,01±5,63 года.

Анализ анамнестических данных и сопутствующих экстрагенитальных заболеваний не выявил значительных различий в группах обследованных женщин (табл. 4).

В анамнезе у пациенток обеих групп выявлено значительное количество детских инфекций. Более 65 % пациенток в анамнезе страдали хроническим тонзиллитом. 11 % пациенток страдали хроническим пиелонефритом. Однако тяжелого течения этого заболевания, нарушения функции почек в прошлом не отмечала ни одна пациентка.

Нарушение жирового обмена отмечено у каждой седьмой пациентки в обеих группах.

Заболевания сердечно-сосудистой системы, а также болезни желудочно-кишечного тракта, аппендэктомии в анамнезе встречались примерно с равной частотой – у каждой 6–10-й пациентки.

Значимых различий между сравниваемыми группами не выявлено.

Характер менструальной функции и анализ сексуального поведения существенных отличий по группам не выявил (табл. 5, 6).

При анализе репродуктивной функции было выявлено, что группы были тождественны по паритету: превалировали первородящие женщины, которые составили 74,16 % в I группе и 73,0 % – во II группе. У всех пациенток было 2 потери беременности и более подряд (таблица 5).

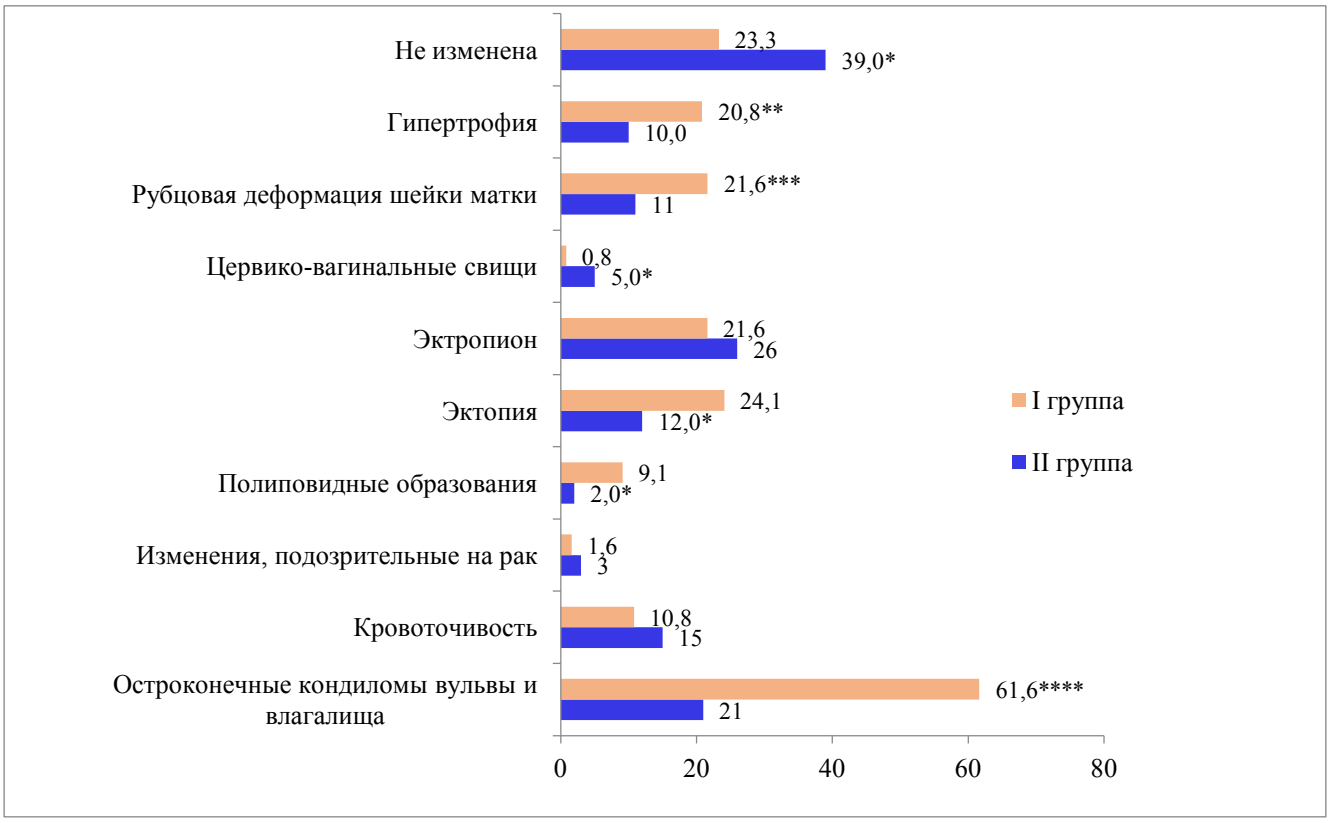
Существенных различий в репродуктивных потерях в анамнезе по абсолютному количеству и количеству случаев потерь беременности по триместрам беременности в обеих группах пациенток не выявлено. Искусственные аборты были в анамнезе у каждой третьей женщины в I группе и у каждой четвертой – во II группе. Эктопическая беременность и абдоминальное родоразрешение встречались с одинаковой частотой у пациенток обеих групп.

Беременностей после применения вспомогательных репродуктивных технологий и индуцирования беременностей у женщин обеих групп не отмечено. СПКЯ составил 5 случаев в обеих группах пациенток.

Эндометриоз, гиперпластические процессы эндометрия диагностировались одинаково часто у пациенток обеих групп, лишь миомы матки с большей частотой выявлялись во II группе (табл. 7).

Выявлена высокая частота заболеваний шейки матки в анамнезе у обследуемых беременных. В I группе доброкачественные заболевания шейки матки наблюдались у 49,1 %, из них лечение получили только 14,2 % пациенток в I группе.

В ходе нашего исследования при осмотре шейки матки с помощью зеркал обнаружены ее визуальные изменения, значительно более выраженные у пациенток I группы (рис. 13).



* Достоверность различий показателей по сравнению с I группой (p<0,01).

** Достоверность различий показателей по сравнению со II группой (p<0,02).

*** Достоверность различий показателей по сравнению со II группой (p<0,04).

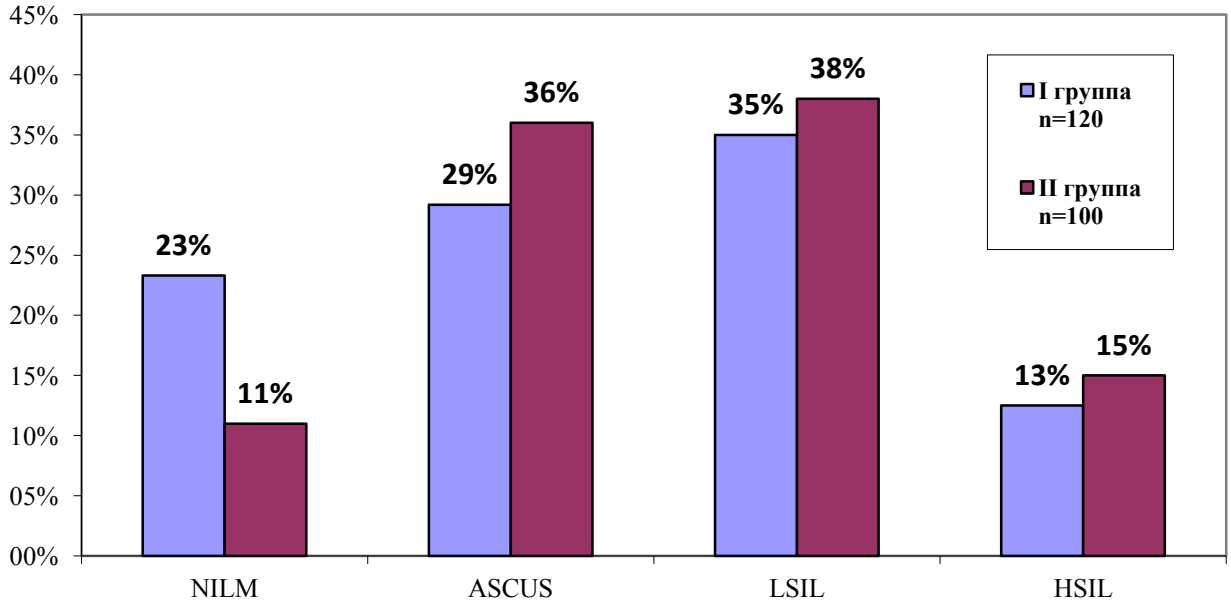
**** Достоверность различий показателей по сравнению со II группой (p<0,001).

Рисунок 13 – Данные визуального осмотра шейки матки в обеих группах.

Так, гипертрофия, рубцовая деформация, эктопия, изменения, подозрительные на рак, остроконечные кондиломы, у пациенток I группы выявлялись в 2 раза чаще, чем во II группе. Полиповидные образования значительно чаще встречались в I группе (9,1 %) по сравнению с 2,0 % пациенток II группы. Кровоточивость при контакте с шейкой матки выявлена у каждой десятой пациентки в I группе и у каждой шестой во II группе Полученные результаты свидетельствуют о гестационных изменениях шейки матки.

Сравнение результатов цитологического исследования выявило, что цитологическая картина типа NILM у пациенток II группы встречалась в 2 раза реже, чем в I группе (11,0 и 23,3 % соответственно). ASCUS у пациенток I группы была обнаружена в 29,2 % случаев, во II группе – в 36,0 % случаев.

Цитологическая картина типа LSIL встречалась практически одинаково часто у пациенток обеих обследуемых групп (у 35,0 % пациенток I группы и у 38,0 % – II группы). Тип HSIL был обнаружен у 12,5 % в I группе и у 15,0 % – во II группе (рисунок 14).

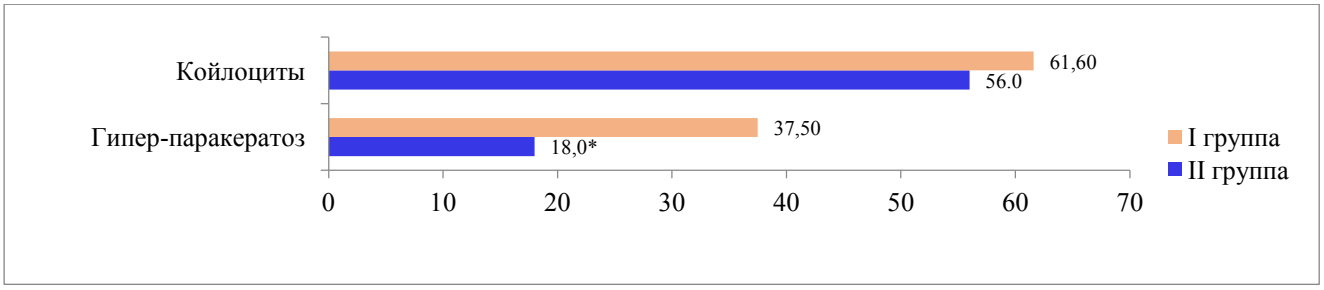


* Достоверность различий показателей по сравнению с I группой ($p<0,01$).

Рисунок 14 – Результаты цитологического исследования соскобов шейки матки у пациенток обеих групп.

Гиперпаракератоз встречался в 2 раза чаще у беременных I группы (37,6 и 18,0 % соответственно).

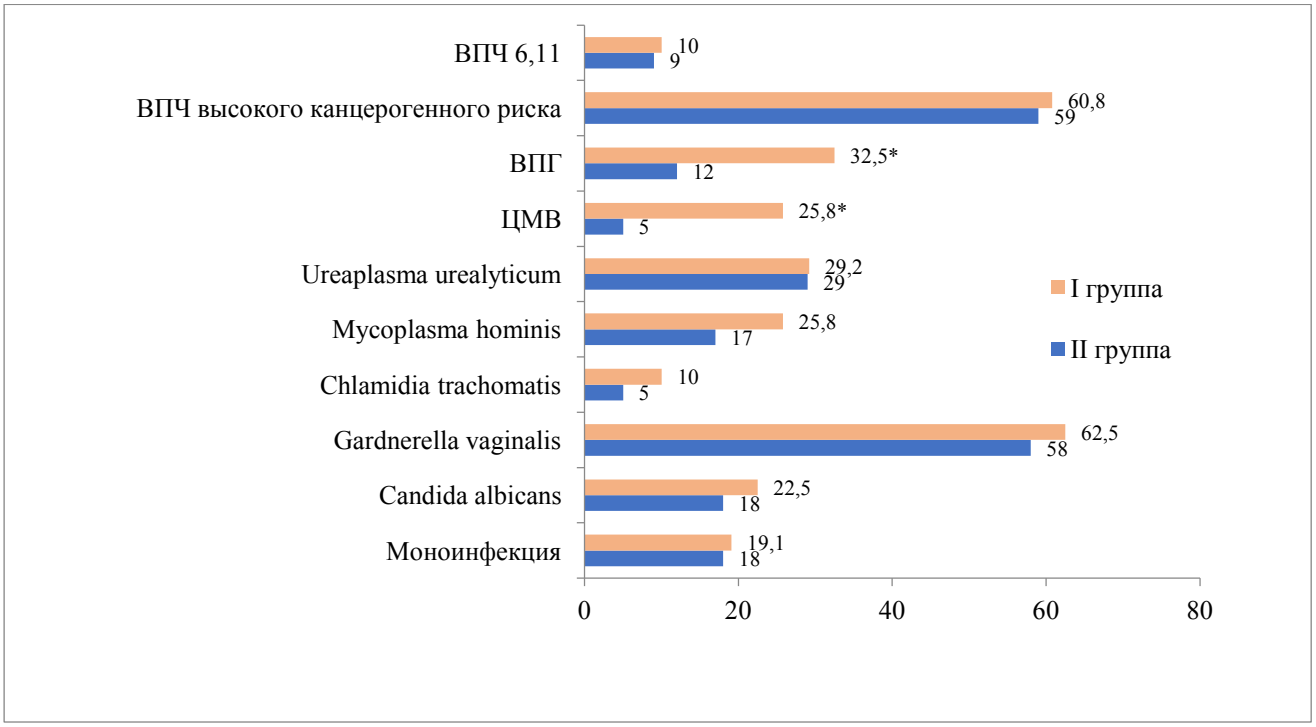
Койлоциты чаще встречались у пациенток I группы (61,6 и 56,0 % соответственно) (рис. 15).



* Достоверность различий показателей по сравнению с I группой (p<0,001).

Рисунок 15 – Особенности цитологического исследования соскобов шейки матки у пациенток обеих групп.

Высокий процент ИППП у пациенток обеих групп (62,5 % в I группе и 68,0 % – во II группе) подтверждает мнение многих исследователей (Прилепская В.Н. и соавт. (2016), Бебнева Т.Н. и соавт. (2018), Глуховец Б.И. (2007), Краснопольский В.И. и соавт. (2015), Серов В.Н. и соавт. (2011)), о большой роли урогенитальнх инфекции в развитии заболеваний шейки матки [9, 13, 40, 64]. (рис. 16).



* Достоверность различий показателей по сравнению со II группой (p<0,0001).

Рисунок 16 – Состав микрофлоры у обследованных пациенток.

Следует отметить, что во время беременности частота выявления вирусных и бактериальных агентов была достоверно выше, чем у пациенток с невынашиванием беременности в прегравидарном периоде.

Высокая частота развития неопластических процессов шейки матки объясняется распространенностью ПВИ, а также герпетической и цитомегаловирусной инфекций, в том числе во время беременности. Полученные нами данные об инфицировании ВПЧ ВКР у пациенток с привычным невынашиванием беременности подтверждают мнение многих отечественных и зарубежных исследователей о негативной роли вирусной инфекции в генезе потери беременности (Чистяков В.А. (2007), Данилова Е.В. и соавт.(2014), Бебнева Т.М.(2018), Дикке Г.Б. (2018), Chan P.K. et al. (2002), Cho Geum J. et al. (2013), Souho T. et al. (2015) [9, 15, 16, 96 , 115, 117, 195].

Трансвагинальный ультразвуковой метод исследования шейки матки позволил оценить ее размеры у женщин с ПНБ в анамнезе: длину, толщину, ширину, объем, состояние цервикального канала и внутреннего зева. Эхо-картина полиповидных образований цервикального канала выявлена у 11 (9,1 %) пациенток в I группе и у 2 (2,0 %) пациенток – во II, ИЦН – у 18 (15,0 %), децидуальные изменения на шейке матки – у 64 (53,3 %) пациенток в I группе, кисты шейки матки – у 91,0 %, деформация – у 11,0 %, очаги неоваскуляризации при плоскоклеточной карциноме – в 1 (0,8 %) случае.

Ультразвуковые показатели шейки матки пациенток каждой группы в подавляющем большинстве соответствовали картине хронического цервицита. Лишь в 3 случаях в I группе и 3 – во II группе было выявлено снижение индекса резистентности, повышение индекса васкуляризации и потокового индекса. При дальнейшем обследовании у этих пациенток были подтверждены: у 2 – карцинома in situ и у 1 – плоскоклеточная карцинома в обеих группах. Полученные данные согласуются с мнением отечественныхи зарубежных исследователей (Буланов М.В. (2006), Озерская И.А. (2013) Parascevaidis E. (2002), Thangaraj S.(2018) о диагностической ценности УЗИ при выявлении заболеваний шейки матки [12, 51].

При кольпоскопическом обследовании пациенток нормальные кольпоскопические картины были выявлены у 39 % пациенток обеих групп.

Эктопия шейки матки выявлялась в 2 раза чаще у беременных – у 29 (24,2 %) пациенток I группы и у 12 (12,0 %) II группы, неизмененный многослойный плоский эпителий – у 18 (15,0 %) пациенток I группы и у 27 (27,0 %) – II группы. Кондиломы влагалища и вульвы выявлялись в 3 раза чаще у беременных женщин I группы (61,6 и 21,0 % соответственно), очаги эндометриоза встречались одинаково часто – у 3 (2,4 %) пациенток I группы и у 3 (3,0 %) пациенток II группы, полиповидные образования в цервикальном канале выявлены у 11 (9,1 %) пациенток I группы и у 2 (2,0 %) – II группы.

Аномальные кольпоскопические картины, такие как лейкоплакия, пунктация (нежная и грубая), мозаика (нежная и грубая), АБЭ и йоднегативные участки, встречались одинаково часто (61,0 %) в обеих группах, при этом слабовыраженные изменения наблюдались у 35,0 % пациенток I группы и у 38,0 % пациенток II группы, выраженные изменения наблюдались у 12,5 % пациенток I группы и у 15,0 % пациенток – II группы. Лейкоплакия определялась значительно чаще у пациенток I группы (29,1 %), в то время как во II группе этот показатель составил 18,0 %.

Экзофитные образования, подозрительные на рак, определены в 2 (1,6 %) случаях в I группе и в 3 (3,0 %) – во II группе.

81 (67,5 %) пациентке из I группы были произведены хирургические манипуляции в связи с выявленной патологией.

Полипэктомия была произведена 11 (9,1 %) беременным.

10 (8,3 %) беременным с небольшими остроконечными кондиломами наружных половых органов произведено их удаление с применением химического коагулянта – солкодерма.

Биопсия шейки матки была произведена 42 (35,0 %) пациенткам I группы. Из них 3 (2,5 %) во время беременности и 16 (13,3 %) – после прерывания беременности по поводу неразвивающейся беременности и самопроизвольного выкидыша через 6–8 нед., остальным 23 (19,2 %) – через 8 нед. после родов.

18 (15,0 %) пациенткам в связи с выявленной ИЦН во время беременности была проведена коррекция: 15 (12,5 %) беременным – хирургическая и 3 (2,5 %) беременным – введение акушерского пессария.

Морфологическое исследование удаленных 11 полиповидных образований эндоцервикса выявило наличие в 6 (54,5 %) случаях истинных полипов и в 5 (45,4 %) – децидуальных псевдополипов.

В результате анализа результата морфологического исследования 42 биоптатов пациенток I группы с непролеченными доброкачественными заболеваниями шейки матки на этапе планирования беременности, обследованных во время беременности, обнаружены: c-r in situ у 2 (4,7 %) пациенток, плоскоклеточная карцинома – у 1 (2,4 %), CIN III у – 7 (16,7 %) пациенток,CIN II – у 18 (42,9 %), CIN I – у 12 (28,6 %).

У пациенток II группы при выполнении стандартной кольпоскопии были выявлены у 53 (53,0 %) кольпоскопические признаки LSIL и HSIL, в связи с чем им была проведена DySIS-кольпоскопия.

DySIS-кольпоскопия на сегодняшний день является современной кольпоскопией экспертного уровня, чувствительность которой значительно выше, по сравнению со стандартной кольпоскопией и позволяет выявить минимальные по размеру поражения тяжелой степени [28, 39, 119, 125].

Проведена оценка карты DySIS. При картировании были получены следующие результаты: у 15 пациенток с цитологическими результатами HSIL и выявленными при кольпоскопии выраженными изменениями при DySIS-кольпоскопии выявлялись выраженные зоны поражения.

Из 38 пациенток с LSIL (при цитологическом исследовании) и выявленными при стандартной кольпоскопии слабовыраженными изменениями при DySIS-кольпоскопии у 5 (13,2 %) были дополнительно выявлены участки с фокальной выраженностью поражения. У остальных 33 (86,8 %) изменения были слабовыраженные. Полученные данные совпадают с результатами, полученными Н.В. Зароченцевой и соавт. (2018), William P. Soutter et al. (2009), Founta и соавт. (2018), [28, 125, 195].

Биопсия матки была произведена 53 (53,0 %) пациенткам II группы.

Морфологическое исследование 53 биоптатов шейки матки выявило наличие у 1 (1,0 %) пациентки плоскоклеточной карциномы шейки матки, у 2 (2,0 %) – карцинома in situ, у 22 (22,0 %) – CIN I, у 13 (13,0 %) – CIN II, у 4 (4,0 %) – CIN III.

Лейкоплакия шейки матки подтверждена гистологически у 7 (7,0 %) пациенток, а хронический цервицит – у 4 (4,0 %) женщин.

Виды хирургического лечениия шейки матки на прегравидарном этапе пациенток II группы представлены на рисунке 17.

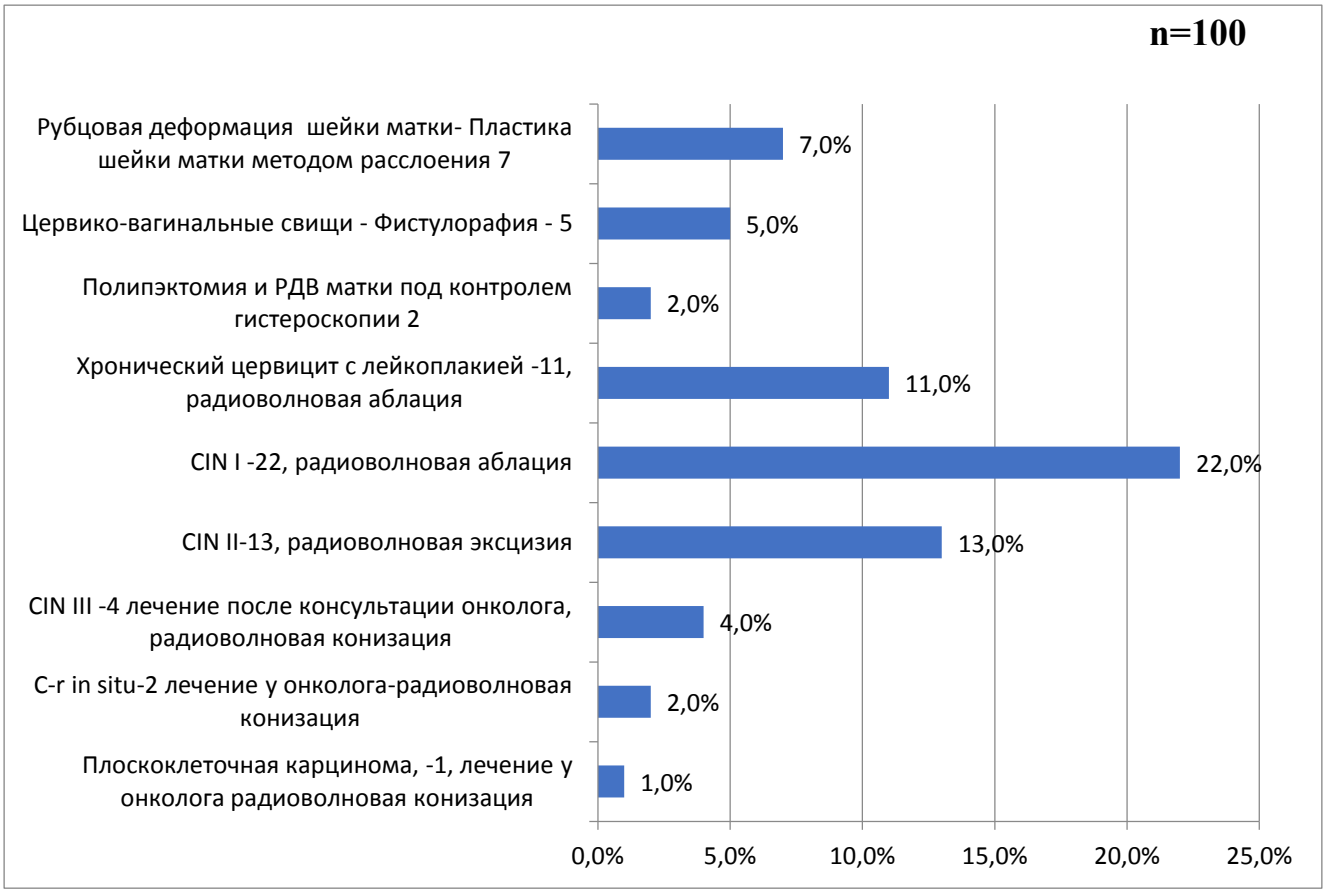


Рисунок 17- Хирургическое лечение, проведенные пациенткам II группы на этапе предгравидарной подготовки.

К онкологу на консультацию и для дальнейшего лечения были направлены 1 (1,0 %) пациентка с гистологически подтвержденной плоскоклеточной карциномой и 2 (2,0 %) с карциномой in situ. После консультации онколога 4 (4,0 %) пациенткам с CIN III была проведена конизация шейки матки, 13 (13,0 %)

пациенткам с CIN II – петлевая эксцизия. Радиоволновая деструкция шейки матки выполнена 22 (22,0 %) пациенткам с CIN I.

Химическая коагуляция остроконечных кондилом наружных половых органов солкодермом была произведена 21 (21,0 %) пациентке.

Полипэктомия и РДВ матки под контролем гистероскопии была произведена 2 (2,0 %) пациенткам II группы.

Лапароскопический циркляж в условиях ГБУЗ МО МОНИИАГ был произведен 1 (1,0 %) пациентке с выявленной анатомической ИЦН.

Фистулопластика на этапе прегравидарной подготовки была проведена 5 (5,0 %) пациенткам с выявленными цервико-вагинальными свищами.

Пластика шейки матки методом расслоения была проведена 7 (7,0 %) пациенткам с выраженной деформацией шейки матки и разрывами.

Таким образом, нами получены данные о заболеваниях шейки матки у пациенток с привычным невынашиванием беременности в анамнезе.

Рубцовая деформация шейки матки выявлена у 11,0 % пациенток, остроконечные кондиломы – у 21,0 %, цервико-вагинальные свищи – у 5,0 %, анатомическая ИЦН – у 1,0 %, эндометриоз – у 3,0 %, полипы цервикального канала – у 2,0 % пациенток. Хронический цервицит наблюдался у 89,0 %, лейкоплакия – у 11,0 % пациенток. Карцинома in situ выявлена в 2,0 % случаев, инвазивный рак шейки матки – у 1,0 %, CIN III у 4,0%, CIN II у 13,0 %, CIN I у 22,0 % исследуемых.

За время наблюдения (36 мес.) беременность самопроизвольно наступила у 82 пациенток II группы.

В I и II триместрах беременности самым частым осложнением беременности была угроза прерывания в обеих группах: в I триместре – 65,0 и 58,5 % соответственно, во II триместре – 47,4 и 36,8 %. Вагинит наблюдался в 2 раза чаще у пациенток I группы (35,0% и 18,3 % соответственно), токсикоз – у 28,0 и 10,9 % пациенток соответственно, АФС – у 14,1 и 3,6 % пациенток. Обострение экстрагенитальных заболеваний – у 6,6 %, артериальная гипертензия – у 3,3 % пациенток только I группы. Однако анемия выявлена у

4,2 % I группы и 7,3 % пациенток II группы, ОРВИ и грипп – в 8,1 % случаев в I группе и 17,1 % – II группы. Неразвивающаяся беременность наблюдалась в 3 раза чаще у пациенток I группы (15,0% и 4,9 %), чем во II группе. Самопроизвольный выкидыш также в 2 раза чаще был у пациенток I группы (2,5 % и 1,2 %).

Во II триместре более чем у половины пациенток I группы (56,6 %) и всего у 9,3 % пациенток II группы выявлялся вагинит. Диффузное утолщение плаценты (по данным УЗИ) в I группе выявлялось в 3 раза чаще (19,1 и 6,6 %), артериальной гипертензией в I группе беременность осложнялась практически в 10 раз чаще (25,2 и 2,6 %). ОРВИ и грипп отмечались у 16,2 и 10,5 % соответственно, обострение экстрагенитальных заболеваний – в 2 раза чаще (10,1 и 5,2 % соответственно), анемия достоверно чаще встречалась в I группе по сравнению со II группой (14,1 и 11,8 % соответственно). ИЦН выявлена у 18,2 и 9,2 % соответственно. ФПН выявлена у 4,0 %, самопроизвольный выкидыш произошел у 8,0 % пациенток только I группы.

III триместр беременности осложнился угрозой преждевременных родов у 24,2 % пациенток I группы и у 14,4 % – II группы. ФПН наблюдалась в 6 раз чаще пациенток I группы (37,4 % и 6,6 %), преэклампсия – в 4 раза чаще у пациенток I группы (35,1 и 9,2 % соответственно), гестационный пиелонефрит примерно одинаково часто встречался у пациенток обеих групп (5,5 и 5,2 % соответственно), анемия – у 15,3 % пациенток I группы и у 11,8 % – II группы.

Многоводие выявлено при УЗИ у четверти (25,2 %) пациенток I группы и у 3,9 % – II группы, маловодие – у 7,6 % пациенток I группы и у 3,9 % – II группы, антенатальная гибель плода произошла у 1 (0,8 %) пациентки только в I группе в связи с нарастающей ФПН. Преждевременные роды произошли у 8,3 % пациенток в I группе и у 6,1 % II группы.

Таким образом, осложненное течение беременности достоверно чаще наблюдалось у пациенток I группы.

В результате анализа исходов беременности у пациенток с привычным невынашиванием в анамнезе, которым была проведена подготовка к беременности по ныне существующим протоколам и рекомендациям [4, 54, 59, 63], выявлено

следующее: самопроизвольный выкидыш в I триместре произошел у 3 (2,5 %) пациенток, во II триместре – у 8 (6,6 %) пациенток, неразвивающаяся беременность диагностирована у 18 (15,0 %) пациенток. Антенатальная гибель плода диагностирована в 1 (0,8 %) случае.

У 80 (66,7 %) пациенток беременность завершилась срочными родами, из них у 69 (86,3 %) женщин роды были самопроизвольные, через естественные родовые пути, и 11 (9,2 %) пациенток родоразрешены методом кесарева сечения.

Общая частота неблагоприятных исходов беременности (самопроизвольные выкидыши, неразвивающаяся беременность, антенатальная гибель плода, преждевременные роды) у пациенток I группы составила 33,3 %.

Репродуктивные потери у пациенток I группы составили 25,0 %, что не противоречит мнению многих исследователей (Сидельникова В.М. (2007); Пестрикова Т.Ю. (2008); Подзолкова Н.М. (2013)) [52, 54, 83].

Анализируя исходы беременности у пациенток I группы с патологией шейки матки и без, мы получили следующие данные.

Из 47 (39,2 %) пациенток без патологии шейки матки у 5 (10,6 %) диагностирована неразвивающаяся беременность, самопроизвольный выкидыш произошел у 3 (6,4 %) пациенток; преждевременные роды произошли у 3 (6,4 %) пациенток, срочные роды – у 35 (74,5 %) пациенток, антенатальная гибель плода диагностирована у 1 (2,1 %) пациентки, таким образом, репродуктивные потери составили 19,1 % (результаты согласуются с данными В.М. Сидельниковой (2007), В.Е. Радзинского (2016) [59, 83].

У пациенток с патологией шейки матки (CIN, полипы, свищи, лейкоплакии) была диагностирована неразвивающаяся беременность у 13 (17,8 %) пациенток, беременность закончилась самопроизвольным выкидышем у 8 (11,0 %), преждевременные роды произошли у 7 (9,6 %) пациенток, срочные роды – у 45 (61,6 %), таким образом, репродуктивные потери составили 28,8 % (рис. 18, 19).

Рисунок 18 – Репродуктивные потери у пациенток I группы без патологии шейки матки (МПЭ, эктопия шейки матки), n=47

Рисунок 19 – Репродуктивные потери у пациенток I группы с патологией шейки матки (CIN, полипы, свищи, лейкоплакии), n=73

Следует отметить, что при детальном анализе исходов беременности у 40 пациенток с CIN неразвивающаяся беременность диагностирована у 11 (27,5 %), беременность закончилась самопроизвольным выкидышем у 5 (12,5 %), преждевременными родами у 4 (10,0 %), срочными родами – у 20 (50,0 %) женщин (рисунок 20):

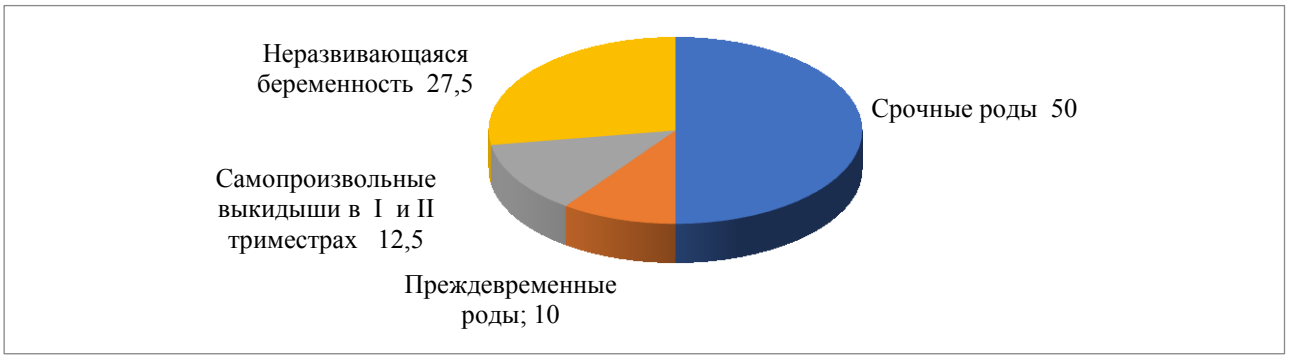


Рисунок 20 – Исходы беременности у 40 пациенток I группы с диагностированными CIN.

Репродуктивные потери в I группе среди пациенток с CIN достигли 40,0 %.

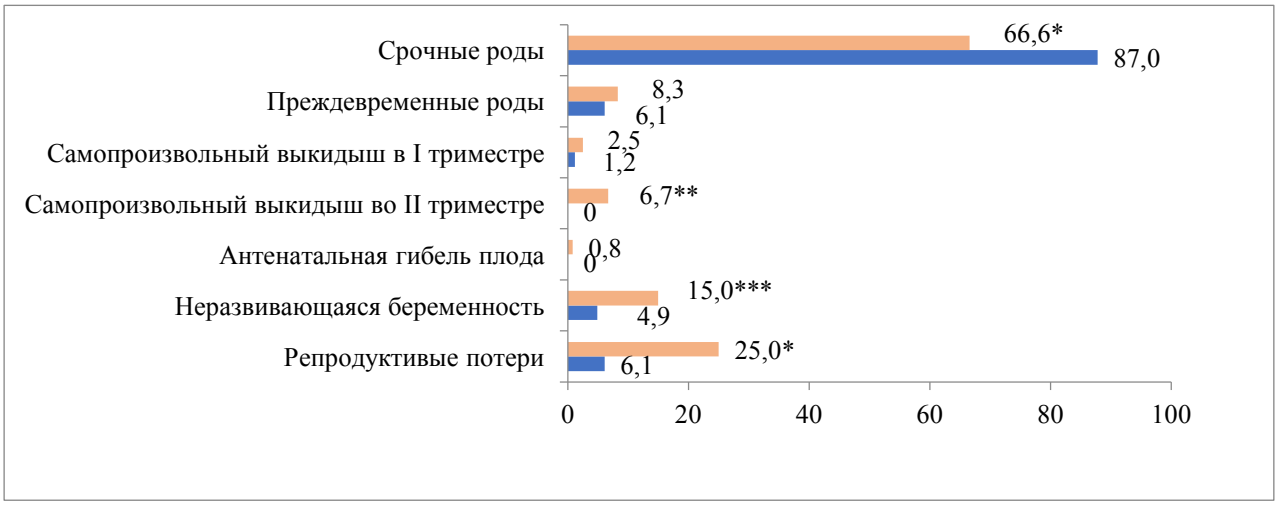
Проведенный анализ свидетельствует о наличии отягощенного акушерского и гинекологического анамнеза у большинства обследуемых пациенток с ПНБ, высокой частоты патологии шейки матки у пациенток до наступления беременности, некорректной тактике ведения пациенток с патологией шейки матки, заключающейся в длительном наблюдении без проведения адекватного лечения до наступления беременности, что, возможно, определило неблагоприятный исход наступившей беременности.

Проводимую на сегодняшний день прегравидарную подготовку пациенток с привычным невынашиванием беременности нельзя оценить как адекватную, т.к. частота репродуктивных потерь составила 25,0 %.

В то же время частота потерь среди пациенток I группы с заболеваниями шейки матки составила 28,8 %, а среди женщин с диагностируемым CIN – 40,0 %.

Высокая доля репродуктивных потерь – 16 (40,0 %) из 40 пациенток с выявленной CIN – диктует необходимость лечения заболеваний шейки матки на прегравидарном этапе, что можно рассматривать как резерв для снижения репродуктивных потерь.

Срочными родами завершилась беременность у 72 (87,8%) пациенток II группы, преждевременные роды произошли у 5 (6,1%) пациенток (рис. 21).



* Достоверность различий показателей по сравнению со II группой ($p<0,0001$).

** Достоверность различий показателей по сравнению со II группой ($p<0,01$).

*** Достоверность различий показателей по сравнению со II группой ($p<0,02$).

Рисунок 21 – Исходы беременности у пациенток обеих групп.

Неразвивающаяся беременность диагностирована у 4 (4,1%), самопроизвольный выкидыш произошел у 1 (1,2%) пациентки в I триместре беременности. Самопроизвольных выкидышей и антенатальной гибели плода у пациенток II группы выявлено не было.

Проведенный анализ доказывает наличие отягощенного акушерского и гинекологического анамнеза у большинства пациенток с привычным невынашиванием беременности, высокую частоту патологии шейки мпатки у пациенток до наступления беременности (49,1 %), некорректную тактику ведения пациенток с патологией шейки матки (71,2 %), заключающуюся в длительном наблюдении пациенток без проведения адекватного лечения до наступления беременности. Возможно, данная тактика и определяет неблагоприятный исход наступившей беременности.

Выявление предраковых заболеваний (CIN II–III и карциномы in situ) у женщин во время беременности свидетельствует о недостаточном обследовании их на прегравидарном этапе. Прегравидарная подготовка женщин с ПНБ должна включать проведение цитологического скрининга, ВПЧ-тестирование и расширенную кольпоскопию, при необходимости – гистологическое исследование биоптата шейки матки с целью выявления предраковых заболеваний и их своевременного лечения, что должно быть внесено в существующие клинические протоколы прегравидарной подготовки.

Из 25 пациенток, вакцинированных на этапе прегравидарной подготовки препаратом Гардасил, беременность наступила у 15 и завершилась срочными самопроизвольными родами с рождением здоровых детей (результаты согласуются с данными M. Einstein (2011), O. Panagiotou et al. (2015), H. Lipkind et al. (2017), N. Scheller et al. (2017), B. Lawton et al. (2018) [125, 155, 160, 172, 184].

Диагностика и лечение заболеваний шейки матки на этапе прегравидарной подготовки позволило улучшить исходы последующих беременностей у пациенток с привычным невынашиванием беременности в анамнезе с 75,0 до 93,9 %, уменьшить частоту преждевременных родов с 8,3 до 6,1 %, самопроизвольных выкидышей в 7 раз – с 9,2 до 1,2 %, неразвивающихся

беременностей в 3 раза – с 15,0 до 4,5 %, репродуктивных потерь в 4 раза – с 25,0 до 6,1 %, предотвратить выявление облигатного предрака HSIL у 17 % и рака шейки матки у беременных – в 3 % случаев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность проблемы заболеваний шейки матки по-прежнему сохраняется высокой в акушерстве и гинекологии. Принимая во внимание структурно - функциональные особенности шейки матки, ее влияние на вынашивание беременности несомненно велико.

Шейка матки доступна для гинекологического, ультразвукового, цитологического, кольпоскопического и гистологического исследований, что дает возможность своевременного выявления и полноценного лечения цервикальной патологии.

Высокая частота ре продуктивных потерь (25,0%) у пациенток с привычным невынашиванием беременности в анамнезе Проведенное нами исследование выявило высокую. При этом среди женщин с диагностированными CIN частота репродуктивных потерь была равна 40,0 %, а среди 18 пациенток с установленным диагнозом «неразвивающаяся беременность» CIN выявлена у 61,1%. Среди беременных с привычным невынашиванием беременности в анамнезе ВПЧ ВКР выявлен у 70,8%. Полученные результаты подтверждают необходимость коррекции ныне существующих протоколов прегравидарной подготовки женщин с привычным невынашиванием беременности и заболеваниями шейки матки.

В ходе проведенного исследования нами выявлено, что среди пациенток с привычным невынашиванием беременности заболевания шейки матки встречаются часто: LSIL (CIN I) 22 %, HSIL – 19 %, в том числе CIN II (13,0%), CIN III (4,0%), рак in situ – 2,0 %, а также плоскоклеточная карцинома у 1 %, лейкоплакия шейки матки – 11 %, цервико-вагинальные свищи после предыдущих хирургических коррекций ИЦН – 5 %, хронический цервицит – 89,0 %. Инфицированность ВПЧ ВКР женщин с привычным невынашиванием беременности составляет 68 %.

Недопустимо планирование беременности у женщин с тяжелыми интраэпителиальными поражениями HSIL (CIN II и CIN III), а тем более раком шейки матки.

Представленный анализ является убедительным доказательством наличия отягощенного акушерского и гинекологического анамнеза у подавляющего количества обследуемых пациенток с привычным невынашиванием беременности, высокой частоты заболеваний шейки матки у пациенток до наступления беременности, некорректной тактики ведения пациенток с патологией шейки матки, заключающейся, в длительном наблюдении пациенток вместо проведения адекватного лечения до наступления беременности. Вероятно, данная тактика является определяющим фактором неблагоприятного исхода беременности.

Большая доля выявленных доброкачественных заболеваний шейки матки среди женщин с репродуктивными потерями (до 70,0 %) диктует необходимость лечения патологии шейки матки на этапе прегравидарной подготовки, что можно рассматривать как резерв для снижения репродуктивных потерь.

На этапе прегравидарной подготовки пациентки с привычным невынашиванием беременности должны быть комплексно обследованы. Лечение LSIL, HSIL, лейкоплакии, цервико-вагинальных свищей и выраженной рубцовой деформации послеродовыми разрывами, коррекций анатомической ИЦН должно проводиться на этапе прегравидарной подготовки.

Своевременная диагностика и лечение заболеваний шейки матки на этапе прегравидарной подготовки позволяет улучшить исходы последующей беременности у пациенток с привычным невынашиванием беременности с 75,0 до 93,9 %, уменьшить частоту преждевременных родов с 8,3 до 6,1 %, самопроизвольных выкидышей в 7 раз – с 9,2 до 1,2 %, неразвивающихся беременностей в 3 раза – с 15,0 до 4,5 %, репродуктивных потерь в 4 раза – с 25,0 до 6,1 %, предотвратить выявление облигатного предрака HSIL у 17 % и рака шейки матки у беременных – в 3 % случаев.

ВЫВОДЫ

1. В структуре заболеваний шейки матки у женщин с привычным невынашиванием беременности преобладают экзо- и эндоцервициты (89 %), интраэпителиальные поражения шейки матки низкой степени LSIL (CIN I) (22 %), интраэпителиальные поражения шейки матки высокой степени HSIL (19 %), включая CIN II (13,0%), CIN III (4,0%), карциному in situ (2,0 %), а также инвазивный рак шейки матки (1 %), лейкоплакия шейки матки (11 %), цервико-вагинальные свищи (5 %), эндометриоз шейки матки (3 %), полипы цервикального канала (2 %).

2. Кольпоскопия с динамической спектральной визуализацией шейки матки позволяет повысить эффективность и адекватность диагностики, в частности, дополнительно диагностировать до 13,2 % случаев HSIL среди пациенток с LSIL.

3. Инфицированность ВПЧ женщин с привычным невынашиванием беременности составляет 68 %, ВПЧ высокого канцерогенного риска выявляются у 59 %, ВПЧ низкого канцерогенного риска – у 9 %.

4. Трансвагинальный ультразвуковой метод исследования шейки матки позволяет оценить размеры шейки матки: длину, толщину, ширину, объем, состояние цервикального канала и внутреннего зева; выявить у женщин с привычным невынашиванием беременности патологические образования и процессы как полипы цервикального канала (2,0 %), кистозные образования шейки матки (91,0 %), рубцовую деформацию шейки матки (11,0 %), очаги неоваскуляризации при плоскоклеточной карциноме. Во время беременности ультразвуковая методика исследования позволяет своевременно диагностировать ИЦН, что имеет огромное значение для исхода беременности, выявить полиповидные образования шейки матки, диагностировать децидуальные изменения шейки матки, а также очаги неоваскуляризации.

5. У пациенток с привычным невынашиванием беременности частота выявления вирусных и бактериальных инфекций была достоверно выше во время беременности по сравнению с прегравидарным периодом: ВПГ – 32,5 и 12,5 % ($p<0,001$), ЦМВ – 25,8 и 5,0 % ($p<0,0001$), хламидийная инфекция – 10,0 и 5 % ($p<0,15$), бактериальный вагиноз – 62,5 и 58,0 % ($p<0,3$), вульвовагинальный кандидоз – 22,5 и 18,0 % ($p<0,001$), уреа/микоплазменная инфекция – 55,0 и 46 % ($p<0,2$).

6. У пациенток с привычным невынашиванием беременности своевременная диагностика и лечение заболеваний шейки матки на этапе прегравидарной подготовки позволяет улучшить исходы последующей беременности: снизить частоту репродуктивных потерь с 25% до 6,1% (самопроизвольных выкидышей с 9,2 до 1,2 %, неразвивающихся беременностей с 15,0 до 4,5 %), уменьшить частоту преждевременных родов с 8,3 до 6,1 %, предотвратить формирование облигатного предрака HSIL у 17 % и рака шейки у 3 % беременных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В комплексное обследование женщин с привычным невынашиванием беременности на этапе прегравидарной подготовки должно включаться цитологическое исследование, проведение кольпоскопии и ВПЧ-тестирование.

2. Диагностика и лечение ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки, вульвы и влагалища у женщин с привычным невынашиванием беременности должны проводиться на этапе прегравидарной подготовки.

3. При выявлении HSIL у пациенток с привычным невынашиванием беременности показано проведение эксцизии шейки матки в сочетании с противовирусной терапией. При выявлении CIN II – петлевая эксцизия. При выявлении CIN III и карциномы in situ показана консультация онколога и конусовидная эксцизия шейки матки.

4. При выявлении LSIL у пациенток с привычным невынашиванием беременности, длительной персистенцией, наличием ВПЧ ВКР показано проведение кольпоскопии с динамической спектральной визуализацией, биопсии шейки матки и после уточнения диагноза – проведение аблативных или эксцизионных методик.

5. Пациенткам с привычным невынашиванием беременности и выявленными цервико-вагинальными свищами показано проведение пластики шейки матки на этапе прегравидарной подготовки.

6. Пациенткам с выраженной деформацией шейки матки и разрывами показано проведение реконструктивно-пластических операций.

7. Проведение вакцинации против ВПЧ и рака шейки матки рекомендуется девочкам с 9 лет и женщинам до 45 лет и может выполняться у женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе на этапе прегравидарной подготовки.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБЭ – ацетобелый эпителий

АФС – антифосфолипидный синдром

ВКР – высокий канцерогенный риск

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВПГ – вирус простого герпеса

ВПЧ – вирус папилломы человека

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗППП – заболевания, передающиеся половым путем

ЗТ – зона трансформации

ИМТ – индекс массы тела

ИППП – инфекция, передающаяся половым путем

ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность

МПЭ – многослойный плоский эпителий

НБ – неразвивающаяся беременность

ПВИ – папилломавирусная инфекция

ПНБ – привычное невынашивание беременности

ПЦР – полимеразно-цепная реакция

РДВ – раздельное диагностическое выскабливание

РШМ – рак шейки матки

СПКЯ – синдром поликистозных яичников

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФПН – фетоплацентарная недостаточность

ЦДК – цветовое допплеровское картирование

ЦМВИ – цитомегаловирусная инфекция

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

ASCUS (atypical squamous cells of undetermined significance) – плоскоклеточная атипия неопределенной значимости

CIN (cervical intraepithelial neoplasia) – цервикальная интраэпителиальная неоплазия

CIS – карцинома in situ

DSI – динамическая спектральная визуализация

DySIS – кольпоскопия с динамическим спектральным картированием

FI – индекс кровотока

HSIL (high-grade squamous intraepitelial lesions) – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени выраженности

LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion) – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени выраженности

NILM (negative for intraepithelial lesion or malignancy) – негативный в отношении интраэпителиальных поражений и злокачественности материал

SIL (squamous intraepithelial neoplasia) – плоскоклеточное интраэпителиальнее поражение

TBS (Terminology Bethesda System) – Терминологическая система Бетесда

VI – индекс васкуляризации

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаджанова А.А. Современные методы терапии больных с привычным невынашиванием беременности / А.А. Агаджанова // Русский медицинский журнал. – 2003. – Том 11. – № 1 (173). – С.3–6.

2. Агаркова И.А. Неразвивающаяся беременность: проблема предгравидарной подготовки и снижения репродуктивных потерь / И.А. Агаркова // Медицина неотложных состояний. - 2011. - №5. - С. 73-78.

3. Айламазян Э.К. Привычное невынашивание беременности. В книге: «Акушерство». Национальное руководство. Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. – Москва: Гэотар-медиа, 2013. – 349с.

4. Амирханян А.С. Хронический цервицит: современные возможности диагностики и лечения / А.С. Амирханян, В.Н. Прилепская, Г.Р. Байрамова, О.В. Бурменская, М.Н. Костава, А.В. Асатурова // Акушерство и гинекология. 2018; 4: 22-7. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.4.22-27

5. Баринов С.В. Комплексный подход к ведению пациенток с применение акушерского пессария у беременных группы высокого риска по преждевременным родам / С.В. Баринов, И.В. Шамина, О.В. Лазарева, В.В. Ралко, Л.Л. Шкабарня, Г.В. Дудкова, Л.Л. Клементьева, О.В. Владимирова//. Акушерство и гинекология. 2016; 1: 93-100.

6. Бауер Г. Цветной атлас по кольпоскопии / Г.Бауер// ГЕОТАР-Медиа, 2015 г, 288 с.

7. Бебнева Т.Н., Прилепская В.Н. Профилактика рака шейки матки: скрининг (обзор литературы)/ Т.Н. Бебнева, В.Н. Прилепская // Доктор.Ру.-2009- № 6(50). С. 11–17.

8. Бебнева Т.Н. Рецидивирующие нарушения биоценоза влагалища, ассоциированные с бактериальным вагинозом, у беременных женщин с ВПЧ-инфекцией / Т.Н. Бебнева, Г.Б. Дикке// Акушерство и гинекология. 2018; 9: 55-60. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.9.55-60.

9. Бебнева Т.Н. Современные представления о влиянии папилломавирусной инфекции на течение беременности. Возможности иммунокоррекции /Т.Н. Бебнева, В.Н. Прилепская // Российский медицинский журнал- 2018 - № 10.- с 2-5.

10. Белицина Л.В. Ожирение и репродуктивное здоровье (обзорная статья) / Л.В.Белицина// Журнал ассоциации специалистов в области репродуктивного здоровья. 2012 г-№3-С 3-25.

11. Белоусова Т.Н. Профилактика невынашивания беременности у женщин, перенесших инвазивное лечение цервикальных интраэпителиальных неоплазий в прегравидарной период: автореф.дис…. канд.мед.наук:14.01.01/Белоусова Тамара Николаевна.– М, 2009.– 23 с.

12. Буланов М.Н. Ультразвуковая диагностика заболеваний шейки матки. Руководство для врачей/М.Н.Буланов – Москва: Издательский дом Видар-М, 2017-304 с.

13. Глуховец Б.И. Восходящее инфицирование фето-плацентарной системы/Б.И. Глуховец, Н.Г. Глуховец – М.: МЕДпресс-информ; 2006: с.

14. Данилова Н.В. Опухоли шейки матки / Н.В. Данилова, Ю.Ю. Андреева, Л.Э. Завалишина – М.: Практическая медицина, 2012. – 116 с.

15. Данилова Е.В. Влияние папилломавирусной инфекции на течение беременности / Е.В. Данилова, М.В. Царегородцева, Л.В. Седая, О.А. Ефимушкина, Н.В. Шутикова// Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. Беременность высокого риска. 2014 - №38-С28-32.

16. Дикке Г.Б. Современная противовирусная терапия генитального герпеса у женщин вне беременности и во время нее / Г.Б. Дикке, Т.Н. Бебнева // Акушерство и гинекология. 2018; 9: 145-50. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.9.145-150

17. Доброхотова Ю.Э. Роль иммунных механизмов в патогенезе невынашивания беременности./ Ю.Э. Доброхотова, Л.В. Ганковская, И.В. Бахарева, О.А. Свитич, С.В. Малушенко, А.М. Магомедова//Акушерство и гинекология:2016;7; С5-10. http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.7.5-10

18. Доброхотова Ю.Э. Угроза прерывания беременности различных сроков гестации: тактика и стратегия современная терапии/ Ю.Э. Доброхотова// Учебно-методическое пособие - М: РНИМУ им. И.М. Пирогова− 2013. – 92 с.

19. Довлетханова Э.Р. Дифференцированная тактика ведения пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями гениталий / Э.Р. Довлетханова, В.Н. Прилепская //Акушерство и гинекология. 2015; 10: 118-124.

20. Ершов В.А. Повреждения плоского эпителия шейки матки при папилломавирусной инфекции / В.А. Ершов, А.А.Вязовая, О.В. Нарвская, Л.В. Лялина, А.С.Лисянская// Инфекция и иммунитет-2013 - Т3 - №1 – с.79-82.

21. Заболевания шейки матки. Под редакцией профессора Ганцева Ш.Х.//М: ГЭОТАР – Медиа 2011-160 с.

22. Занько С.Н. Акушерские пессарии: дифференцированный подход / С.Н. Занько, В.Г. Дородейко, А.Ю. Журавлев, // Руководство для врачей – Витебск: 2016. – 32 С.

23. Зароченцева Н.В. Заболевания шейки матки при беременности (современные аспекты диагностики и тактики ведения). Автореф.дис…докт.мед.наук:14.01.01/Зароченцева Нина Викторовна.− Москва, 2009. – 39с.

24. Зароченцева Н.В. Особенности местного иммунитета у беременных с папиломавирусной инфекцией / Н.В. Зароченцева, В.В. Малиновская, З.В. Торшина // Педиатрия, акушерство и гинекология. Киев, 2012. − Т.75. – №3. – с 8–12.

25. Зароченцева Н.В, Папилломавирусная инфекция у беременных / О.Ф. Серова, В.В. Малиновская, Е.А. Метелева, Л.В. Кещьян, З.В. Торшина// Российский вестник акушера-гинеколога. − 2011. − Т. 11. − № 6. − с. 75−78.

26. Зароченцева Н.В. Возможности применения препарата Аллокин-альфа у больных с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями I – II степени. / Н.В. Зароченцева, Н.С. Меньшикова, Л.К. Джиджихия, Е.А. Метелева, И.В. Баринова, О.Д. Демина // Российский вестник акушера гинеколога. – 2013. Т13–№ 5. − с.98-101.

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

28. Зароченцева Н.В. Инновационные возможности кольпоскопии в диагностике предраковых заболевании шейки матки у женщин репродуктивного возраста. /Н.В. Зароченцева, Л.К. Джиджихия // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2018. No 1. С. 77–89.

29. Исаков В.А. Патогенез и лечение социально значимых вирусных урогенитальных инфекций (герпеса и папилломавирусной инфекции). / В.А. Исаков, Д.В. Исаков // Клиническая фармакология и терапия. 2014; 23(1): 68-74.

30. Инструкция по применению препарата Гардасил ЛС – Регистрационый номер 02293-240811. Мерк Шарп и Доум Корп., РО Бокс 4, 770 Самнитаун Пайк, Вест Пойнт, Пенсильвания 19486-004, США , 2011 г

31. Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2017. 249с.

32. Карапетян Т.Э. Бактериальный вагиноз и антимикробная активность во время беременности. / В.Г. Арзуманян, В.Л. Тютюнник, Н.Е. Кан, Н.А. Ломова, А.А. Канюкина //Акушерство и гинекология. 2018; 8: 85-90. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.8.85-90.

33. Качалина Т.С. Течение беременности и родов у пациенток, ранее перенесших патологию, ассоциированную с вирусом папилломы человека/ Т.С. Качалина , О.В. Качалина, Г.А. Вахабова // Акушерство и гинекология. 2018; 7: 62-6. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.7.62-66

34. Ковчур П.И. Рак шейки матки /П.И. Ковчур, И.Е. Бахлаев. Издательство ПетрГУ.− 2011.– 156 с.

35. Кондриков Н.И. Патология матки./ Н.И. Кондриков - Практическая медицина.– Москва, 2008.− 334 с.

36. Короленкова Л.И. Беременность при преинвазивном и микроинвазивном раке шейки матки – возможности донашивания, особенности диагностики, течения заболевания, исходы и прогноз./ Л.И. Короленкова //Акушерство и гинекология – 2015.− №6.–С 53-58.

37. Короленкова Л.И. Снижение вирусной нагрузки определенной методом гибридного захвата у больных с тяжелыми интраэпителиальными неоплазиями шейки матки как результат эффективной предэксцизионной терапии аллокин-альфа / Л.И. Короленкова // Акушерство и гинекология.− 2012.–4-2.- с.1-4.

38. Краснопольский В.И. Вакцинопрофилактика ВПЧ-ассоциированных заболеваний у девочек подростов / В.И. Краснопольский, Л.С. Логутова, Н.В. Зароченцева, И.Г. Солдатова, В.А. Петрухин, Ю.М. Белая., Е.С. Булычева, О.Ф. Серова, Л.К. Джиджихия, Л.В. Кещьян - Умный доктор. Москва.2017.-35 с.

39. Краснопольский В.И. Динамическая спектральная визуализация - инновационные возможности в кольпоскопии./ В.И. Краснопольский, Н.В. Зароченцева, Л.К. Джиджихия, Н.В. Дуб // Российский вестник акушера-гинеколога.– 2016.−Т16.−№5.– С.95-99.

40. Краснопольский В.И. Папилломавирусная инфекция и беременность. Информационно-методическое письмо / В.И. Краснопольский, Н.В. Зароченцева, О.Ф. Серова, В.А. Туманова, Н.С. Меньшикова, Е.С. Булычева, Л.В. Кещьян, В.М. Важнова - МОНИИАГ -М, 2010.- 24 с.

41. Краснопольский В.И. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии (диагностика, лечение, профилактика) / В.И. Краснопольский, Л.С. Логутова, Н.В. Зароченцева, Л.К. Джиджихия- Учебное пособие.− Москва. –2015.−71 с.

42. Курцер М.А. Лапароскопический серкляж при истмико-цервикальной недостаточности, вызванной ранее перенесенными операциями на шейке матки. / М.А. Курцер, О.В. Азиев, А.В. Панин, Н.М. Егикян, Е.Б. Болдина, А.А. Грабовская // Акушерство и гинекология. 2017; 5: 58-62. http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.5.58-62

43. Леваков С.А. Заболевания шейки матки у беременных /С.А. Леваков, Т.В. Овсянникова, Н.А. Шешукова, И.А. Куликов// Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.- 2014 - №2- с 78-82.

44. Международная статистическая классификация болезней и. проблем, связанных со здоровьем. X пересмотр: Пер. с англ. - Женева, 1995. – 3 т.

45. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод/А.П. Милованов - М.: Медицина, 2006. – 264 с.

46. Неразвивающаяся беременность: Методические рекомендации МАРС (Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины) / В.Е. Радзинский, С.А. Маклецова, И.А. Алеев, О.Д. Руднева, Т.С. Рябинкина.- М.: Редакция журнала Status Praesens/ 2015. — 48 с.

47. Неразвивающаяся беременность. Под ред. В.Е. Радзинского Москва:. ГЭОТАР-Медиа, 2016.–170 с.

48. Новикова Е.Г. Модифицированная радикальная абдоминальная трахелэктомия: показания и результаты./ Е.Г. Новикова, В.А. Антипов, О.С. Балахонцева// Онкология. Журнал им П.А Герцена, 2013.−№1.– С.4-11.

49. Новикова Е.В. Взгляд онкогинеколога на скрининг рака шейки матки / Е. Г. Новикова, А. Д. Каприн, О. И. Трушина// Российский вестник акушера-гинеколога. 2014;14(5): 39-43.

50. Облигатные формы предрака и инвазивного рака шейки матки. Руководство для врачей. Под ред. Краснопольского В.И. Москва, 2017−160 с.

51. Озерская И.А. Эхография в гинекологии / И.А. Озерская // Видар-М., 2013.– 554 с.

52. Пестрикова Т.Ю. Перинатальные потери. Резервы снижения. /Т.Ю. Пестрикова, Е.А. Юрасов, Т.М. Бутко− М. Литтерро 2008 г.-199 с.

53. Подзолкова Н.М. Кольпоскопия в диагностике заболеваний шейки матки, влагалища, вульвы учеб. пособие / Н. М. Подзолкова, С.Н. Роговская, М.М. Дамиров, Т.И. Никитина, Л.Г. Созаева // Рос. мед. акад. последиплом. образования. - Москва 2012. - 58 с.

54. Подзолкова Н.М. Невынашивание беременности./Н.М. Подзолкова, М.Ю. Скворцова,Т.В. Шевелева–М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2013.- 134 с.

55. Полонская Н.Ю. Цитологическое исследование цервикальных мазков. Пап-тест/ Н.Ю. Полонская, И.В. Юрасова; - ГЭОТАР-Медиа, 2016 г. 198 С.

56. Полонская Н.Ю. Цитологический и кольпоскопический методы в диагностике заболеваний шейки матки и влагалища / Н.Ю. Полонская, С.И. Роговская. 2014 г

57. Попов А.А. Прегравидарная подготовка (циркляж) после радикальных операций на шейке матки. / А.А. Попов, А.А. Федоров, В.С. Вроцкая, В.А. Антипов, В.А. Туманова, М.В. Капустина, К.В. Краснопольская, М.А. Чечнева, С.Н. Лысенко // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена, 2015, 3. doi: 10.17116/onkolog20154339-42.

58. Посисеева Л.В. Особенности прегравидарной подготовки супружеских пар с вирусом папилломы человека и вирусом простого герпеса / Л.В. Посисеева, У.Л. Петрова//Акушерство и гинекология. 2018; 5: 132-7.

59. Прегравидарная подготовка: клинические протоколы. Под ред. В.Е. Радзинского- М: Редакция журнала Status praesens 2016- 80 с.

60. Преждевременные роды. Клинические рекомендации (протокол)- ФГБУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации - Москва-2014-37 С.

61. Прибор элетро-радиохирургический Сургитрон DF 120. Руководство по эксплуатации. - 2010. –58 с.

62. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.11.2012г. № 572 н «Порядок оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий). Зарегистрирован в Минюсте РВ 2 апреля 2013 г. Регистрационный № 27960.

63. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 7 апреля 2006 г. № 256 Стандарт медицинской помощи женщине с привычным невынашиванием беременности.

64. Прилепская В.Н. Заболевания шейки матки и генитальные инфекции/ В.Н. Прилепская. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2016. – 384 с.

65. Прилепская В.Н. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин / В.Н. Прилепская, А.К. Мирзабалаева, Е.Ф. Кира, М.А. Гомберг, И.А. Аполихина, Г.Р. Байрамова// Клинические рекомендации РОАГ. Москва− 2013.–50 С.

66. Протокол ведения больных «Инфекции, передаваемые половым путем». В кн.: Кисина В.И., ред. Урогенитальная хламидийная инфекция. М.: Ньюдиамед; 2011: 164-91.

67. Пустотина О.А. Бактериальный вагиноз: патогенез, диагностика, лечение и профилактика. Акушерство и гинекология. 2018; 3: 150-6. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.3.150-156

68. Радзинский В.Е. Неразвивающаяся беременность /В.Е. Радзинский, В.И. Димитрова, И.Ю. Майскова. М: «ГЭОТАР-Медиа», 2009 г. 200 с.

69. Роговская С.И. Практическая кольпоскопия /С.И. Роговская.−М: Гэотар-Медиа. 2018 г.– 256 с.

70. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. Руководство для практикующего врача. / С.И. Роговская-М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 192с.

71. Роговская С.И. Эффективность терапии заболеваний гениталий при сочетании папилломавирусной и герпетической инфекции / С.И. Роговская, Т.Н. Бебнева, П.И. Некрасов, Н.Ю. Полонская // Акушерство и гинекология.- 2014.– № 9. - с.90-97.

72. Русакевич П. С. Заболевания шейки матки у беременных: Диагностика, лечение, мониторинг, профилактика/ П.С. Русакевич, Т.М. Литвинова — М.: МИА, 2006. — 143 с.

73. Савельева Г.М. Гинекология. Национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, И.Б. Манухина – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 1007 с.

74. Савельева Г.М., Аксененко В.А., Андреева М.Д., Базина М.И., Башмакова Н.В., Боровкова Л.В., Брюхина Е.В., Буштырева И.О., Волков В.Г., Гурьев Д.Л., Данькова И.В., Доброхотова Ю.Э., Егорова А.Т., Иванова Т.В., Константинова О.Д., Коротких И.Н., Кравченко Е.Н., Крамарский В.А., Кулешов В.М., Лебеденко Е.Ю., Мальцева Л.И., Манухин И.Б., Мартиросян С.В., Михельсон А.Ф., Олина А.А., Пашов А.И., Рогожина Е.И., Сахаутдинова И.В., Селихова М.С., Серова О.Ф., Синчихин С.П., Сичинава Л.Г., Тапильская Н.И., Цхай В.Б., Ярмолинская М.И. Исходы второй половины беременности у пациенток с привычным выкидышем в анамнезе (результаты многоцентрового исследования ТРИСТАН-2). Акушерство и гинекология. 2018; 8: 111-21.

75. Серова О.Ф. Патогенетическое обоснование применения микронизированного прогестерона в терапии невынашивания беременности / О.Ф. Серова, Н.И. Соваев, С.Ю. Марченко, Л.В. Седая, Н.В. Шутикова// Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. Беременность высокого риска. 2014 - №38-С24-27.

76. Серов В.Н. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология.4-е издание / В.Н. Серов, Г.Т. Сухих, // М: ГЭОТАР-Медиа.− 2014.– 1024 с.

77. Серов В.Н. Профилактика преждевременных родов / В.Н. Серов, О.И. Сухорукова// Русский медицинский журнал. Мать и дитя 2014 -№ 1- С3-7.

78. Серов В.Н. Воспалительные заболевания органов малого таза: диагностические критерии и принципы лечения / В.Н. Серов, Л.В. Дубницкая, В.Л. Тютюник //Русский медицинский журнал. 2011.–Т19.– №1(395).−С46-50.

79. Серов В.Н. Современные представления о лечении плацентарной недостаточности / В.Н. Серов, В.Л. Тютюнник, О.И. Михайлова//|Русский медицинский журнал, 2010, №4, С 157.

80. Сидельникова В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: методические пособия и клинические протоколы / В.М. Сидельникова – М.: «МЕДпресс-информ», 2013 г.: 219 с.

81. Сидельникова В.М. Применение дидрогестерона для лечения угрозы прерывания беременности в I триместре /В.М. Сидельникова// Гинекология 2008; №6: 23-25.

82. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих - Москва: МИА.– 2011.− 510 с

83. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности /В.М. Сидельникова// М.: Триада, 2007. - 268 с.

84. Сидорова И.С. Течение и ведение беременности по триместрам / И.С. Сидорова, И.О. Макаров// –М: МИА-2009-298с.

85. Соловьева А.В. Комплексная терапия вагинальных вирусно-бактериальных инфекций у женщин с привычным невынашиванием / А.В. Соловьева, О.П. Герасимова, К.С. Ермоленко, Д.А. Геворгян// Акушерство и гинекология-2018-№ 11-С122-6122-6. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.11.122-126.

86. Соловьева А.В., Герасимова О.П., Ермоленко К.С., Геворгян Д.А. Состояние биоценоза у беременных женщин с привычным невынашиванием в анамнезе. Акушерство и гинекология. 2018; 10: 106-11.

87. Соловьев А.М. Состояние иммунной системы у больных рецидивирующими инфекциями урогенитального тракта / А.М. Соловьев, Ю.Н. Перламутров, И.М. Корсунская // Иммунология, аллергология, инфектология. 2013. № 4. С. 49-56.

88. Стрижаков А.Н. Прогнозирование синдрома задержки роста плода у беременных высокого риска/ А.Н. Стрижаков, М.М. Мирющенко, И.В. Игнатко, Н.Г. Попова, В.С. Флорова, А.С. Кузнецов //Акушерство и гинекология. 2017; 7: 34-44. http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.7.34-44

89. Сухих Г.Т. Профилактика рака шейки матки /Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепская// Руководство для врачей. М.: «МЕДпресс-инфо»,- 2012. -190 с.

90. Титченко Л.И. Ультразвуковая диагностика патологии шейки матки вне и во время беременности./ Л.И. Титченко, Н.В. Зароченцева, О.Ф. Серова, И.В. Кли-

мова, Ю.П. Титченко, И.П. Титченко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2009, т.8, №1, с.69-75.

91. Ульрих Е.А. Тактика ведения беременности при преинвазивном раке шейки матки. /Е.А. Ульрих, У.А. Вербитская, А.Ф. Урманчеева, Г.Ф. Кутушева // Фарматека. 2014.− №4.– С68-70.

92. Урманчеева А.Ф. Гинекологический рак в сочетании с беременностью / А.Ф. Урманчеева // Практическая онкология.– 2009.−Т.10.– №4.− с. 184-195.

93. Хисматуллина З.Р. Использование препарата Аллокин-альфа в комплексном лечении папилломавирусных поражений аногенитальной области у женщин. / З.Р. Хисматуллина, Г.Р. Мустафина, Г.А. Терегулова, Ю.О. Маликова, С.С. Цынк // Медицинский вестник Башкортостана.– 2011.−Т.6.− №.3.– с 111-114. УДК 618.1-006.52-085.281.8

94. Хрянин А.А., Решетников О.В. Бактериальный вагиноз. Новая парадигма. Акушерство и гинекология. 2016; 4: 133-139.

95. Царегородцева М.В. Гибкий подход. Акушерские пессарии в профилактике невынашивания беременности./ М.В. Царегородцева, Г.Б. Дикке// StatusPraesens 2012.−№8.− с.75-78.

96. Чистяков М.А. Патоморфология папилломавирусной инфекции в системе «Мать-плацента-плод»/ М.А. Чистяков// Уральский медицинский журнал.– 2007.−№ 12(40).– с. 66-69.

97. Шахтинская Ф.И. Вирус папилломы человека. Профилактика ВПЧ-ассоциированных заболеваний/Ф.И. Шахтинская, Л.С. Намазово-Баранова, В.К. Таточенко, Д.А. Новикова, Н.Е. Ткаченко// Педиатрическая фармакология-2015-12-№1-С 74-78.

98. Akgul Y. Dynamic changes in cervical glycosaminoglycan composition during normal pregnancy and preterm birth / Y.Akgul, R.Holt, M. Mummert, A. Word , M. Mahendroo M.// Endocrinology. 2012 Jul;153(7):3493-503. doi: 10.1210/en.2011-1950. Epub 2012 Apr 23.

99. Alvarez R.D. Jr. Increased detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia utilizing an optical detection system as an adjunct to colposcopy. /R.D. Alvarez, N.T.Wright// Gynecol Oncol 2007; 106: 23^ 8.

100. Ambühl LM . Human Papillomavirus Infection as a Possible Cause of Spontaneous Abortion and Spontaneous Preterm Delivery/L.M.Ambühl , U. Baandrup, K. Dybkær, J. Blaakær, N. Uldbjerg, S. Sørensen// Infect Dis Obstet Gynecol. 2016;2016:3086036. doi: 10.1155/2016/3086036. Epub 2016 Mar 27.

101. Ambühl L.M.Human papillomavirus infects placental trophoblast and Hofbauer cells, but appears not to play a causal role in miscarriage and preterm labor /L.M. Ambühl, A.K. Leonhard , C. Widen Zakhary, A. Jørgensen, J. Blaakaer, K. Dybkaer , U. Baandrup, N. Uldbjerg, S. Sørensen// Acta Obstet Gynecol Scand. 2017 Oct;96(10):1188-1196. doi: 10.1111/aogs.13190. Epub 2017 Aug 14

102. Apgar B.S. MD MS, Brotsman G.L. MD, Spitzer M. Colposcopy: Principles and Practice. Перевод с английского. Под ред. Прилепской В.Н., Бебневой Т.Н. Практическая медицина. Москва. 2015, 383 с.

103. Aplin JD. IFPA meeting 2016 workshop report III: Decidua-trophoblast interactions; trophoblastimplantation and invasion; immunology at the maternal-fetal interface; placental inflammation /J.D. Aplin, A. Beristain,S. DaSilva-Arnold, C. Dunk, C. Duzyj, T.G. Golos, U. Kemmerling, M.Knöfler, M.D. Mitchell , D.M. Olson, M. Petroff, J. Pollheimer, L. Reyes, P. Schedin, M.J. Soares, J. Stencel-Baerenwald, K.L.Thornburg, G.E. Lash //Placenta. 2017 Dec;60 Suppl 1:S15-S19. doi: 10.1016/j.placenta.2017.04.019. Epub 2017 Apr 25.

104. Barroeta JE. Cervical cancer screening in the era of HPV vaccination: A review of shifting paradigms in cytopathology/ J.E. Barroeta, D.Adhikari-Guragain, C.E. Grotkowski// Diagn Cytopathol. 2017 Oct;45(10):903-914. doi: 10.1002/dc.23737. Epub 2017 Jun 6.

105. Bogani G. The role of human papillomavirus vaccines in cervical cancer: Prevention and treatment / G. Bogani, U. Leone Roberti Maggiore, M. Signorelli, F. Martinelli, A. Ditto, I. Sabatucci, L. Mosca, D. Lorusso, F. Raspagliesi// Crit Rev Oncol Hematol. 2018 Feb;122:92-97. doi: 10.1016/j.critrevonc.

106. Bonde U. Is HPV vaccination in pregnancy safe?/ U. Bonde, J. S. Joergensen, R.F. Lamont, O. Mogensen // Human Vaccines & Immunotherapeutics, 2016, VOL. 0, NO. 0, 1–5 DOI: 10.1080/21645515.2016.1160178.

107. Bornstein J. Terminology of the Vulva ofthe International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy / Bornstein J, Sideri M, MD, Tatti S, Patrick Walker, Walter Prendiville Hope K. Haefner. // Journal of Lower Genital Tract Disease, Volume 16, Number 3, 2012, 290-295.

108. Bouchard-Fortier G. Management of abnormal cervical cytology screening in adolescent and young women in a canadian colposcopy centre: a descriptive analysis. /G.Bouchard-Fortier, L. Paszat, K.J. Murphy// J Obstet Gynaecol Can. 2013 Feb;35(2):149-55.

109. Boulenouar S. Effects of HPV-16 E5, E6 and E7 proteins on survival, adhesion, migration and invasion of trophoblastic cells. / S. Boulenouar, C. Weyn, M.Van Noppen, M. Ali Mohamed, F.Bex, A.Noël, Y. Englert, V. Fontaine // Carcinogenesis 2010; 31:473–80.

110. Boxus M. Broad Cross-Protection Is Induced in Preclinical Models by a Human Papillomavirus Vaccine Composed of L1/L2 Chimeric Virus-Like Particles/ M. Boxus, M. Fochesato, A. Miseur, E.Mertens, N. Dendouga, S.Brendle, K.K. Balogh, N.D. Christensen, S.L.Giannini // J Virol. 2016 Jun 24;90(14):6314-25. doi: 10.1128/JVI.00449-16. Print 2016 Jul

111. Burger N. B. Preconceptional laparoscopic abdominal cerclage: a multicenter cohort study / N.B. Burger, J.I. Einarsson, H.A. Brolmann, F.E.Vree, T.F. McElrath, J.A. Huirne// American Journal of Obstetrics & Gynecology, 2012 vol. 207, no. 4, pp. 273.e1–273.e12.

112. Burd E.M. Human Papillomavirus Laboratory Testing: the Changing Paradigm. E.M. Burd // Clin Microbiol Rev. 2016 Apr;29(2):291-319. doi: 10.1128/CMR.00013-15.

113. Camparetto C. Mother to infant transmission of high-risk human papillomavirus / C. Camparetto, A. Paty-Billiaux, A. Rousset., M.Berlioz, F. Borruto // Eurogin 2015 Cancer Incidence in Five Continents. Vol VII / Ed.−P 231.

114. Cappelletti M Inflammation and preterm birth / M.Cappelletti, S.Della Bella, E. Ferrazzi, D. Mavilio, S.Divanovic//J Leukoc Biol. 2016 Jan;99(1):67-78. doi: 10.1189/jlb.3MR0615-272RR. Epub 2015 Nov 4.

115. Chan P.K. Prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus infection: Comparison between pregnant women and nonpregnant controls/ P.K. Chan, A.R. Chang, W.H. Tam, J.L. Cheung, A.F.Cheng// J Med Virol 2002, 67:583-588.

116. Childress K.S. A comparison of cervical cerclage and vaginal pessaries in the prevention of spontaneous preterm birth in women with a short cervix. 35th Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine./K.S. Childress, A.Flick, E. Dickert, J.Gavard, R. Bolanos, G. Gross// American Journal of Obstetrics and Gynecology (2015) 212:1 SUPPL. 1 (S101).

117. Cho Geum J. High-risk human papillomavirus infection is associated with premature rupture of membranes. /J. Cho Geum, M. Kyung-Jin, H. Hye-Ri, Kim,SuhnWook, Hong Jin-Hwa, Lee Jae-Kwan, Oh Min-Jeong, Kim HaiJoong.// BMC Pregnancy and Childbirth. 2013; 13: 173.

118. Choi S.J, M.D. The Prevalence of Vaginal Microorganisms in Pregnant Women with Preterm Labor and Preterm Birth/ S.J. ChoiJ, S.D. Park, I.H. Jang, Uh Y, Lee A.//Ann Lab Med 2012;32:194-200.

119. Coronado P. J. Colposcopy combined with dynamic spectral imaging. A prospective clinical study. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology 10.2017 / P. J.Coronado, Fasero M.// Int J Clin Exp Pathol 2015;8(9):11798-11803.ISSN:1936-2625/IJCEP0012591.

120. Coronado P.J. Correlating the accuracy of colposcopy to practitioner experience using the Dynamic Spectral Imaging System (DySIS). /P.J. Coronado, M. Fasero//Gynecol Obstet Invest. 2014;78:4: 224-229.

121. Del Prete R. Prevalence, genotype distribution and temporal dynamics of human papillomavirus infection in a population in southern Italy / R. Del Prete, L. Ronga, G. Addati, R. Magrone, D. Di Carlo, G. Miragliotta// Infez Med. 2017 Sep 1;25(3):247-257.

122. DYSIS medical. DYSIS digital colposcope Instraction for use/ DYSIS v3, EUR, 77p.

123. Dubicke A. Density of Stromal Cells and Macrophages Associated With Collagen Remodeling in the Human Cervix in Preterm and Term Birth./ A.Dubicke, G. Ekman-Ordeberg, P. Mazurek, L. Miller, S. Yellon// Reprod Sci. 2016 May;23(5):595-603. doi: 10.1177/1933719115616497. Epub 2015 Nov 25.

124. Einstein M.H. Comparison of long-term immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine in healthy women aged 18-45 years: end-of-study analysis of a Phase III randomized trial. / M.H.Einstein, P. Takacs, A. Chatterjee, R.S. Sperling, N.Chakhtoura, M.M. Blatter, J.Lalezari, M.P. David, L. Lin, F.Struyf, G. Dubin//Hum Vaccin Immunother. 2014;10(12):3435-45. doi: 10.4161/hv.36121.

125. Founta C. Diagnostic accuracy of colposcopy with dynamic spectral imaging for cytology-negative/high-risk HPV positive (failed test of cure) after large loop excision of the transformation zone (LLETZ) of the cervix: Results of the DySIS colposcopy 1 study. / C.Founta C, E. Papagiannakis, N. Ratnavelu, A.Feusi, S.Natsis, M.Bradbury, A.Fisher, R.Naik, D.Ferris// Medicine (Baltimore). 2018 Jan;97(1):e9560. doi: 10.1097/MD.0000000000009560.

126. Filipovich Y. The adaptor protein MyD88 is essential for E coli-induced preterm delivery in mice. / Y. Filipovich, S.J. Lu, S. Akira, E. Hirsch // Am J Obstet Gynecol. 2009. - Vol. 200. -№93. - P. el-e8. [PubMed: 19121660].

127. Foresta C. Human papillomavirus found in sperm head of young adult males affects the progressive motility/ C. Foresta, A. Garolla, D. Zuccarello, D. Pizzol, A. Moretti, L. Barzon, G. Palù // Fertil steril. – 2010. – Vol. 93. – P. 802–806.

128. Gimovsky A. Pessary vs cerclage vs expectant management of cervical dilation with visible membranes in the second trimester. /A. Gimovsky, A. Suhag, A. Roman, B. Rochelson, V. Berghella // 35th Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine: The Pregnancy Meeting San Diego, CA, United States. American Journal of Obstetrics and Gynecology: 2015: 212:1: P152.

129. Gomez L.M. Placental infection with human papillomavirus is associated with spontaneous preterm delivery/ L.M. Gomez, Y. Ma, C. Ho, C.M. McGrath, D.B. Nelson, S. Parry//. Hum Reprod 2008; 23:709–15.

130. Gonzalez J.M. Statins prevent cervical remodeling, myometrial contractions and preterm labor through a mechanism that involves hemoxygenase-1 and complement inhibition./ J.M.Gonzalez, S.M.Pedroni, G.Girardi//Mol Hum Reprod. 2014 Jun;20(6):579-89. doi: 10.1093/molehr/gau019. Epub 2014 Mar 12.

131. Gonzalez J.M. Complement activation triggers metalloproteinases release inducing cervical remodeling and preterm birth in mice /J.M. Gonzalez, C.W. Franzke, F. Yang, R. Romero// American Journal of Pathology 179 838–849. 2011. (doi:10.1016/j.ajpath.2011.04.024).

132. Coppock J.D. HPV RNA in situ hybridization can inform cervical cytology-histology correlation / J.D.Coppock, B.C.Willis, M.N.Stoler, A.M. Mills. Cancer Cytopathol. 2018 Aug;126(8):533-540. doi: 10.1002/cncy.22027. Epub 2018 Jul 5.

133. Jiang M.Y. Performance of combined liquid based cytology and HPV nucleic acid test for detecting cervical precancer among women attending screening / M.Y.Jiang, R.M. Feng, L. Wang, T. Y. Li, A. Zhang,J.F. Cui, Q.J. Pan, X.Zhang, M. Liu, F.Gao,W. Chen// Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.-2018 23октября;40(10):750-756. doi: 10.3760 / cma.j.issn.0253-3766.2018.10.006.

134. Hassan S.S.. The transcriptome of cervical ripening in human pregnancy before the onset of labor at term: identification of novel molecular functions involved in this process / S.S. Hassan, D.R.Romero, L. Tarca, C. Nhan-Chang, E. Vaisbuch, O. Erez, P. Mittal, J.P. Kusanovic, S. Mazaki-Tovi, L.Yeo, S. Draghici, J.-S. Kim// J Matern. Fetal Neonatal Med 2009;22:1183–1193. [PubMed: 19883264].

135. Hirsch E. Signaling via the type I IL-1 and TNF receptors is necessary for bacterially induced preterm labor in a murine model / E. Hirsch, Y.Filipovich, M. Mahendroo // Am J Obstet Gynecol 2006.–V.194.–5.−1334–1340. [PubMed:16647919].

136. Hoffman SR. Patterns of persistent HPV infection after treatment for cervical intraepithelial neoplasia (CIN): A systematic review/ S.R. Hoffman, T. Le, A. Lockhart,

A.Sanusi, L. Dal Santo, M. Davis, D. McKinney, M. Brown, C. Poole, C. Willame, J.S. Smith// Int J Cancer. 2017 Jul 1;141(1):8-23. doi: 10.1002/ijc.30623. Epub 2017 Feb 27.

137. Holmgren C. Evaluation of the use of anti-TNF-alpha in an LPS-induced murine model / C.Holmgren, M.S.Esplin, S.Hamblin, M.Molenda, S.Simonsen, R.Silver // J Reprod Immunol 2008;78:134–139. [PubMed: 18433878]

138. Hosseini S. Toll-like receptor4 as a modulator of fertilization and subsequent pre-implantation development following in vitro maturation in mice / M. Dehghani-Mohammadabadi, M. Ghafarri Novin, M. Haji Molla Hoseini, E. Arefian, S. Mohammadi Yeganeh, M. Salehi // Am J Reprod Immunol. 2017 Nov;78(5). doi: 10.1111/aji.12720. Epub 2017 Jun 13.

139. Hortlund M. Cervical cancer screening in Sweden 2014-2016. M. Hortlund , K.M.Elfström, P. Sparén, P. Almstedt, B. Strander, J.S. Dillner// PLoS One. 2018 Dec 17;13(12):e0209003. doi: 10.1371/journal.pone.0209003. eCollection 2018.

140. Hou Y. Pathogenic bacterium and drug resistance in cervical cancer patients complicated with reproductive tract infection / Y.Hou, J. Pan, G.Kuerban // Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2016 Jul;41(7):721-8. doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2016.07.011.

141. House M. Relationships between mechanical properties and extracellular matrix constituents of the cervical stroma during pregnancy / M. House, D.L. Kaplan, S. Socrate // Semin Perinatol. — 2009. — Vol. 33. — P. 300—307. .doi:10.1053.

142. Huh WK. HPV vaccination in women treated for CIN2/3: it's still all about prevention/W.K.Huh//Gynecol Oncol. 2013 Aug;130(2):255-6. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.06.039.

143. Huh W.K. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance / W.K.Huh, K.A. Ault, D.Chelmow, D. Davey, R. Goulart, F.Garcia, W. Kinney, L. Massad, E.Mayeaux, D.Saslow, M. Schiffman, N. Wentzensen, H.Lawson, M.Einstein// Gynecol Oncol. 2015 Feb;136(2):178-82. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.12.022. Epub 2015 Jan 8.

144. Human Papillomavirus Infection as a Possible Cause of Spontaneous Abortion and Spontaneous Preterm Delivery Hindawi Publishing Corporation Infectious Diseas-

es in Obstetrics and Gynecology –Volume 2016.− Article ID 3086036, 1-19 pageshttp://dx.doi.org/10.1155/2016/3086036.

145. Implementation of the Dynamic Spectral Imaging System (DySIS) as an adjunctive colposcopic technique for examination of the uterine cervix NHSCSP Equipment report 1201 October 2012.

146. Ingrid J. Verbrugh Chlamydia trachomatis infection during pregnancy associated with preterm delivery: a population-based prospective cohort study /J. Ingrid, G. Rours, L. Duijts, Moll, L. Arends, R. Groot //Eur J Epidemiol (2010) 26:493–502 DOI 10.1007/s10654-011-9586-1.

147. Jach R. Vertical transmission of HPV in pregnancy. A prospective clinical study of HPV-positive pregnant women / R.Jach, B. Galarowicz, H. Huras, D. Pawlik, T. Basta, J. Streb, H.Wolski, A.Ludwin, I. LudwinI// Ginekol Pol. 2014 Sep;85(9):672-6.

148. Jung E. Coexistence of Ureaplasma and chorioamnionitis is associated with prolonged mechanical ventilation / E.Jung, C.W. Choi, S.Y. Kim, T.J. Sung, H. Kim, K.Park, H.S.Kim, B.I. Kim, J.H.Choi// Pediatr Int. 2017 Jan;59(1):34-40. doi: 10.1111/ped.13072. Epub 2016 Sep 6.

149. Kayem G. Antibiotics for amniotic-fluid colonization by Ureaplasma and/or Mycoplasma spp. to prevent preterm birth: A randomized trial./ G. Kayem, A. Doloy, T. Schmitz, Y. Chitrit, P.Bouhanna, B.Carbonne,J.M. Jouannic, L. Mandelbrot, A. Benachi, E. Azria, F. Maillard, F. Fenollar, C. Poyart, C. Bebear, F. Goffinet// PLoS One. 2018 Nov 7;13(11):e0206290. doi: 10.1371/journal.pone.0206290. eCollection 2018.

150. Keam Sj. Human papillomavirus tupes 16 and 18 vaccine (recombinant, AS04 adjuvanted, adsorbed) [Cervarix] / Sj. Keam, D.M. Harper// Drugs. 2008; 68(3):359-372.

151. Kim CH. Reproductive outcomes of patients undergoing radical trachelectomy for early-stage cervical cancer/C.H. Kim, N.R.Abu-Rustum, D.S.Chi, G.J. Gardner, M.M.Leitao, J. Carter, R.R. Barakat, Y. Sonoda //Gynecol Oncol.− 2012.−125(3).−P.585-588.

152. Kjellev S. The trefoil factor family - small peptides with multiple functionalities. Cell Mol Life/ S. Kjellev// Sci 2009.−66.−P.1350–1369. [PubMed: 19099184]

153. Klebanoff M.A. Treatment of bacterial vaginosis to prevent preterm birth / M.A. Klebanoff, R.M. Brotman Lancet. 2018 Nov 17;392(10160):2141-2142. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32115-9. Epub 2018 Oct 12.

154. Köhler C. Radical vaginal trachelectomy: a fertility-preserving procedure in early cervical cancer in young women / C. Köhler, A. Schneider, D. Speiser, M. Mangler // Fertil Steril. 2011.−95(7).−2431− e5-7.

155. Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington C.S, Yong R.H. WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs /R.J. Kurman, M.L. Carcangiu, C.S. Herrington, R.H. Yong// Lyon 2014 (169).

156. Lawton B. Association of prior HPV vaccination with reduced preterm birth: A population based study / B. Lawton, A.S. Howe, N. Turner, S. Filoche, T.Slatter, C. Devenish, N.A. Hung// Vaccine 36 (2018) 134–140.

157. Lehtinen M. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year and-of-study analysis of the randomized, double – blind PATRICIA trial. / M. Lehtinen, J. Paavonen, C.M. Wheeler, U. Jaisamrarn, S.M. Garland, X. Castellsagué, S.R. Skinner, D. Apter, P.Naud, J.Salmerón, S.N. Chow, H. Kitchener, J.C. Teixeira, J. Hedrick, G. Limson, A. Szarewski, B. Romanowski, F.Y. Aoki, T.F. Schwarz, W.A. Poppe,N.S. De Carvalho, M.J. Germar, K. Peters, A. Mindel, P. De Sutter, F.X. Bosch , M.P. David, D. Descamps, F. Struyf, G. Dubin//−Lancet Oncol. −2012.−13(1).−P.89-99. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70286-8.

158. Leveno, KJ. Williams Obstetrics. 23rd edn. /F. G. Cunningham,K.J. Leveno, S.L. Bloom, J.C. Hauth, D.J. Rouse, C.Y. Spong, - McGraw Hill.− 2010.−P. 804-831.

159. Lipkind H.S. Maternal and Infant Outcomes After Human Papillomavirus Vaccination in the Periconceptional Period or During Pregnancy / H.S. Lipkind, G. Vazquez-Benitez, J. D. Nordin, P.A. Romitti, A.L. Naleway, N.P. Klein, R.C. Hechter, M.L. Jackson, S.J. Hambidge, G. M. Lee, L. Sukumaran, E.O. Kharbanda // Obstet Gynecol 2017;0:1–10. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002191.

160. Louwers J.A. Dynamic spectral imaging colposcopy: higher sensitivity for detection premalignant cervix lesions / J.A. Louwers , A. Zaal, M. Kocken, W.A.ter Harmsel,

G.C.M. Graziosi, J.W.M. Spruijt, J.Berkh, C. Balas, E. Papagiannakis, P.J.F. Snijders, C.J.L.M. Meijer, FJ van Kemenade, R.H.M. Verheijen //An International Journal of Obsterics & Gunaecology 2011; 118:309-318.

161. Luque E.H. Collagen remodelling in the guinea-pig uterine cervix at term is associated with a decrease in progesterone receptor expression / E.H. Luque, M. Muñoz-de-Toro, H.H. Ortega, M.Durando, H.A. Rodríguez, L. Kass, J. Varayoud, J.G. Ramos// Molecular Human Reproduction, 2003-Vol 9-№12,807-812.

162. Mahendroo M. Cervical remodeling in term and preterm birth: insights from an animal model / M. Mahendroo// 2012 Society for Reproduction and Fertility DOI: 10.1530/REP-11-0466.

163. Mantovani A. New vistas on macrophage differentiation and activation. / A. Mantovani, A. Sica, M. Locatiet // Eur J Immunol, 2007.−37(1).−P. 14–16. [PubMed: 17183610].

164. Mittal S. Risk of high-grade precancerous lesions and invasive cancers in high-risk HPV-positive women with normal cervix or CIN 1 at baseline-A population-based cohort study/ S. Mittal, P.Basu, R. Muwonge, D. Banerjee, I.Ghosh, M.Sengupta, P. Das, P. Dey, R. Mandal, C. Panda, J. Biswas, R.Sankaranarayanan// Int J Cancer. 2017 Apr 15;140(8):1850-1859. doi: 10.1002/ijc.30609. Epub 2017 Feb 8.

165. de la Motte C.A. Mononuclear leukocytes bind to specific hyaluronan structures on colon mucosal smooth muscle cells treated with polyinosinic acid:polycytidylic acid: inter-alpha-trypsin inhibitoris crucial to structure and function / C.A. de la Motte, V.C. Hascall, J. Drazba, S.K. Bandyopadhyay, S.A. Strong// Am J Pathol, 2003.−163. P. 121–133. [PubMed: 12819017].

166. Muñoz N. Epidemiologic classifi cation of human papillomavirus types associated with cervical cancer. /N. Muñoz, F.X. Bosch, S. de Sanjosé, R. Herrero, X. Castellsagué, K.V. Shah, P.J. Snijders, C.J. Meijer // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348. – P. 518–527.

167. Nayar R. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology, Definitions, Criteria, and Explanatory Notes / R. Nayar, D.Wilbur// Springer; 2015.

168. Nicolaides K.H. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomised controlled trial. Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group/ K.H. Nicolaides, Z. Alfirevic,V.C. Heath, S.Cicero, A.M. Cacho, P.R. Williamson // Lancet. 2004 Jun 5; 363 (9424): 1849-53.

169. Nimrodi M. The association between cervical inflammation and histologic evidence of HPV in PAP smears and adverse pregnancy outcome in low risk population / M. Nimrodi, V. Kleitman, T. Wainstock, O. Gemer, M. Meirovitz, E. Maymon, N. Benshalom-Tirosh, O. Erez// Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018 Jun;225:160-165. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.04.023. Epub 2018 Apr 20.

170. Obara M. Changes in molecular weight of hyaluronan and hyaluronidase activity in uterine cervical mucus in cervical ripening / M. Obara, H. Hirano, M. Ogawa, H.Tsubaki, N. Hosoya, Y. Yoshida, S. Miyauchi, T.Tanaka. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica 2001;80:492–496. [PubMed: 11380283.

171. Olson-Chen C. Chlamydia trachomatis and Adverse Pregnancy Outcomes: Meta-analysis of Patients With and Without Infection/ C. Olson-Chen, K. Balaram, D.N. Hackney// Matern Child Health J. 2018 Jun;22(6):812-821. doi: 10.1007/s10995-018-2451-z..

172. Osman I. Leukocyte density and pro-inflammatory cytokine expression in human fetal membranes, decidua, cervix and myometrium before and during labour at term./ I. Osman, A. Young, M.A., M.A. Ledingham, A.J. Thomson, F.Jordan, I.A/Greer, J.E. Norman// Mol Hum Reprod 2003;9:41–45. [PubMed: 12529419].

173. Papoutsoglou G. Dynamic contrast enhanced optical imaging of cervix, in vivo: a paradigm for mapping neoplasia-related parameters/G.Papoutsoglou, T.M. Giakoumakis , C. Balas// Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2013;2013:3479-82. doi: 10.1109/EMBC.2013.6610291.

174. Panagiotou O.A. Effect of bivalent human papillomavirus vaccination on pregnancy outcomes: long term observational follow-up in the Costa Rica HPV Vaccine Trial / O.A. Panagiotou, B.L. B. Befano, P. Gonzalez, A.C. Rodrнguez, R. Herrero, J.T. Schiller, A.R. Kreimer, M. Schiffman, A. Hilde, A.J. Wilcox, S.Wacholder// BMJ 2015;351:h4358, doi: 10.1136/bmj.h4358/

175. Parascevaidis E..Cervical regeneration after diathermy excision of cervical intraepithelial neoplasia as assessed by transvaginal sonography/E. Parascevaidis, E. Bilirakis, G. Koliopoilos// Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002; 10: 88-91.

176. Park H. Rate of vertical transmission of human papillomavirus from mothers to infants / H.Park, S.W. Le, I.H. Lee, H.M. Ryu, A.R.Cho, Y. S. Kang, S. R. Hong, S.S. Kim , S. J. Seong, S. M. Shin, T. J. Kim//Virol J. 2012; 9: 80. DOI: 10.1186/1743-422X-9-80

177. Parkin D.M. The burden of HPV-related cancers/ D.M. Parkin, F. Bray// Vaccine 2006; 24: Suppl 3: 11-25.

178. Peralta L. Mechanical assessment of cervical remodelling in pregnancy: insight from a synthetic model / L. Peralta, G. Rus, N.Bochud, F. Molina//J Biomech. 2015 Jun 25;48(9):1557-65. doi: 10.1016/j.jbiomech.2015.02.037. Epub 2015 Feb 26.

179. Persson J. Reproducibility and accuracy of robot-assisted laparoscopic fertility sparing radical trachelectomy/ J. Persson, S. Imboden, P. Reynisson, B. Andersson, C. Borgfeldt,T. Bossmar// Gynecologic Oncology, vol. 127, no. 3, pp. 484–488, 2012.

180. Pugatsch R. Analysis of cervical dynamics by ultrasound imaging/ R. Pugatsch, D. Elad, A.J. Jaffa//Ann N Y Acad Sci 2007: 1101: 203-14

181. Quadrivalent HumanPapillomavirus Vaccine Recommendations of the Advisory Commitettee on Immunization Practices // MMWR.-2007.- Vol. 56.- P.1-24.

182. Read C.P. Cervical remodeling during pregnancy and parturition: molecular characterization of the softening phase in mice/C.P. Read; R.A. Word, M.A. Ruscheinsky, B.C.Timmons; M.S. Mahendroo//Reproduction 2007;134:327–340. [PubMed: 17660242].

183. Rentala M. Transmission of high - risk Human papilomavirus (HPV) between parents and infant./ M.J. Rentala//J Clin Microbiol 2005; 43: 376-381.

184. Roman A.R. Rescue Adjuvant Vaginal Progesterone May Improve Outcomes in Cervical Cerclage Failure / A.R. Roman,F. Da Silva Costa , E.Araujo Júnior, P.M. Sheehan// Geburtshilfe Frauenheilkd. 2018 Aug;78(8):785-790. doi: 10.1055/a-0637-9324. Epub 2018 Aug 20.

185. Roos N. The expression of prostaglandin receptors EP3 and EP4 in human cervix in post-term pregnancy differs between failed and successful labor induction. /N.Roos, C.S.Blesson,O. Stephansson , B.Masironi, Y. Vladic Stjernholm, G. Ekman-Ordeberg, L. Sahlin //Acta Obstet Gynecol Scand. 2014 Feb;93(2):159-67. doi: 10.1111/aogs.12300. Epub 2013 Dec 18.

186. Sakamoto T. Interleukin-8 is involved in cervical dilatation but not in prelabour cervical ripening/Y.Sakamoto,P.Moran; R.F. Searle; J. N. Bulmer; S. C Robson//Clinical and Experimental Immunology 2004;138:151–157. [PubMed: 15373918]

187. Sakamoto Y. Macrophages and not granulocytes are involved in cervical ripening./Y. Sakamoto; P. Moran; J.N. Bulmer, R.F. Searle, S.C. Robson // J Reprod Immunol 2005;66:161–173. [PubMed: 16045998].

188. Sarkola M.E. Grenman S.E. et al. –Human papillomavirus in the placenta and umbilical cord blood /M.E. Sarkola, S.E. Grénman, M.A.M. Rintala, K. J. Syrjänen, S.M. Syrjänen//Acta Obstet. Gynecol, Scand. 2008; 87(11): 1181- 1188.

189. Saslow D. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer/D. Saslow, D. Solomon, H.W. Lawson, M.Killackey, S.L. Kulasingam, J.M. Cain//J. Low. Genit. Tract Dis. 16 (3) (2012) 175-204.

190. Scheller N.M. Quadrivalent HPV Vaccination and the Riskof Adverse Pregnancy Outcomes/N. M. Scheller, B.Pasternak, D. M. Nielsen, H. Svanstrom, A. Hviid// The new england journal of medicine 2017;376:1223-1233. DOI: 10.1056/NEJMoa1612296.

191. Singh N. Expression of prostaglandin receptors in Chlamydia trachomatis-infected recurrent spontaneous aborters / N. Singh, P. Prasad, L.C.Singh, B.Das, S. Rastogi // J Med Microbiol. 2016 Jun;65(6):476-83. doi: 10.1099/jmm.0.000256. Epub 2016 Mar 30.

192. Shi W.Y. Interferon α Induces the Apoptosis of Cervical Cancer HeLa Cells by Activating both the Intrinsic Mitochondrial Pathway and Endoplasmic Reticulum

Stress-Induced Pathway / W.Y.Shi , C. Cao, L. Liu// Int J Mol Sci. 2016 Nov 2;17(11). pii: E1832.

193. Skoczyn ski M. Prevalence of human papillomavirus in spontaneously aborted products of conception/M. Skoczyn ski, A. Goz´Dzicka, A. Kwas´Niewska//Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica C 2011 Nordic Federation of Societies of Obstetrics and Gynecology -2011-90(12) 1402–1405.doi: 10.1111/j.1600-0412.2011.01189.x. Epub 2011 Jun 16.

194. Smith E. Evidence for Vertical Transmission of HPV from Mothers to Infants Infectious/ E. Smith, M.Parker, L. Rubenstein, T.H. Haugen, E. Hamsikova// Diseases in Obstetrics and Gynecology Volume 2010, Article ID 326369, 7 pages doi:10.1155/2010/326369.

195. Souho T. Human papillomavirus infection and fertility alteration: a systematic review /T. Souho, M. Benlemlih, B. Bennani PLoS One. 2015 May 18;10(5):e0126936. doi: 10.1371/journal.pone.0126936. eCollection 2015.

196. Soutter W.P. Dynamic spectral imaging: improving colposcopy/ W.P. Soutter, E. Diakomanolis, D. Lyons, S. Ghaem-Maghami, T. Ajala, D. Haidopoulos //Clin Cancer Res. 2009;15:1814-1820..

197. Spallicci M.D. Use of hyaluronidase for cervical ripening: a randomized trial / M.D.B. Spallicci, M.A. Chiea, J. M. Singer, P.B. Albuquerque, R.E. Bittar; M. Zugaib // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2007;130:46–50. [PubMed: 16324780].

198. Stock S.J. Elafin (SKALP/Trappin-2/proteinase inhibitor-3) is produced by the cervix in pregnancy and cervicovaginal levels are diminished in bacterial vaginosis /S.J. Stock, L. Duthie, T. Tremaine, A.A. Calder, R.W. Kelly, S.C. Riley // Reprod Sci 2009;16:1125–1134. [PubMed: 19723838].

199. Straach K.J. Regulation of hyaluronan expression during cervical ripening /K.J. Straach, J.M. Shelton, J.A. Richardson, V.C. Hascall; M.S. Mahendroo // Glycobiology 2005;15:55–65. [PubMed: 15317739]

200. Stygar D. Increased level of matrix metalloproteinases 2 and 9 in the ripening process of the human cervix /D. Stygar, H. Wang, Y. Stjernholm Vladic, G. Ekman, H. Eriksson, L. Sahlin // Biol Reprod 2002; 67: 889–894. [PubMed: 12193399].

201. Syridou G. Detection of Cytomegalovirus, Parvovirus B19 and Herpes Simplex Viruses in Cases of Intrauterine fetal death: association with pathological findings / G. Syridou, N. Spanakis, A. Konstantinidou, E.T. Piperaki, D. Kafetzis, E. Patsouris, A. Antsaklis, A. Tsakris // Journal of Medical Virology 2008: 80: 1776–1782 .

202. Syrajnen S. Infections in children. The potential role of material transmission / S. Syrajnen, M. Puranen // Crit Rev Bial Med 2000;11: 259-274.

203. Tanimura K. Maternal and neonatal screening methods for congenital cytomegalovirus infection / K.Tanimura, H. Yamada// J Obstet Gynaecol Res. 2018 Dec 27. doi: 10.1111/jog.13889.

204. Taylor-Robinson D. Mycoplasmas in pregnancy 2010 The Authors Journal compilation / D. Taylor-Robinson, R.F. Lamont// International Journal of Obstetrics and Gynaecology. BJOG. - 2011. - Vol. 118. - P. 164-174. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2010.02766.x

205. Tiatou Souho. Human Papillomavirus Infection and Fertility Alteration: A Systematic Review / Tiatou Souho, Mohamed Benlemlih, Bahia Bennani//Plos one: 2018:5 DOI:10.1371/journal.pone.0126936.

206. Ticconi C. Recurrent miscarriage and cervical human papillomavirus infection./C. Ticconi, A. Pietropolli, G. Fabbri, M. V. Capogna, C.F. Perno, E. Piccione // Am J Reprod Immunol. 2013 Nov;70(5):343-6. doi: 10.1111/aji.12156. Epub 2013 Sep 16.

207. Thangaraj J.S. Mid-Pregnancy Ultrasonographic Cervical Length Measurement (A Predictor of Mode and Timing of Delivery): An Observational Study/ J.S. Thangaraj, S. Habeebullah, S. K.Samal, S.S.Amal // J Family Reprod Health. 2018 Mar;12(1):23-26.

208. Timmons B.C. Timing of neutrophil activation and expression of proinflammatory markers do not support a role for neutrophils in cervical ripening in the mouse / B.C. Timmons, M.S. Mahendroo// Biol Reprod 2006;74:236–245. [PubMed: 16237151].

209. Timmons B.C. Dynamic changes in the cervical epithelial tight junction complex and differentiation occur during cervical ripening and parturition / B.C. Timmons, S.M.

Mitchell, C. Gilpin, M.S. Mahendroo // Endocrinology 2007;148:1278–1287.[PubMed: 17138657]

210. Timmons B.C. Temporal changes in myeloid cells in the cervix during pregnancy and parturition/ B.C.Timmons; A.M. Fairhurst, M.S.Mahendroo//J Immunol: 2009;182: 2700–2707. [PubMed: 19234164].

211. Titiz H. Tips and Tricks: Preconceptional Laparoscopic Cervical Cerclage Made Easier and Safer With the Titiz Uterovaginal Manipulator /H.Titiz//J Minim Invasive Gynecol. 2015 Sep-Oct;22(6):932-3. doi: 10.1016/j.jmig.2015.04.022. Epub 2015 Apr 30.

212. Trottier H. Human papillomavirus (HPV) perinatal transmission and risk of HPV persistence among children: Design, methods and preliminary results of the HERITAGE study/H. Trottier, M.H. Mayrand, F. Coutlée, P. Monnier, L. Laporte, J. Niyibizi, A.M. Carceller, W.D. Fraser, P. Brassard, J. Lacroix, D. Francoeur, M.J. Bédard, I. Girard, F. Audibert, H. Trottier//Papillomavirus Res. 2016 Dec;2:145-152. doi: 10.1016/j.pvr.2016.07.001

213. Vornhagen J. Bacterial Hyaluronidase Promotes Ascending GBS Infection and Preterm Birth./ J.Vornhagen , P.Quach, E. Boldenow, S.Merillat, C. Whidbey, L.Y.Ngo, Adams Waldorf KM, L.Rajagopal. MBio-2016 Jun 28;7(3). pii: e00781-16. doi: 10.1128/mBio.00781-16.

214. Wang Y. Relationship of cytopathology and cervical infection tooutcome of in-vitro fertilization and embryo transfer International /Y. Wang, C. Wang, J. Qiao, L.Wang, S. Liang// Journal of Gynecology and Obstetrics : 2008: 101: 21–26.

215. Weyn C. Evidence of Human Papillomavirus in the Placenta Unit of Microbiology, Institute of Pharmacy; Research Laboratory on Human Evidence of HPV in the Placenta/ C. Weyn, D. Thomas, J. Jani; M. Guizani, C. Donner, M. Van Rysselberge, C. Hans, M. Bossens, Y. Englert, V. Fontaine // Journal of infectious diseases 2011:203: d 341-343.

216. Wira C.R. Epithelial cells in the female reproductive tract: a central role as sentinels of immune protection / C.R.Wira, K.S. Grant-Tschudy, M.A. Crane-Godreau// Am J Reprod Immunol 2005;53:65–76. [PubMed: 15790340]

217. Wohlmeister D. Association of human papillomavirus and Chlamydia trachomatis with intraepithelial alterations in cervix samples/ D. Wohlmeiste, D.R. Vianna,V.E. Helfer, F. Gimenes,M.E. Consolaro, R.B. Barcellos, M.L. Rossetti, L.N. Calil, A. Buffon, D.A. Pilger// Mem Inst Oswaldo Cruz. 2016 Feb;111(2):106-13. doi: 10.1590/0074-02760150330. Epub 2016 Feb 2.

218. Xu H. Preventing cervical ripening: the primary mechanism by which progestational agents prevent preterm birth / H. Xu, A.G. Cahill, A.O. Odibo, A.B. Caughey, D.M. Stamilio, S.S. Hassan, G.A. Macones, R. Romero// Am J Obstet Gynecol 2008;198:314–318. [PubMed: 18313454].

219. You H. Multiple human papillomavirus types replicate in 3A trophoblasts/ H.You, Y. Liu, N. Agrawal, C. Prasad, J. Edwards, A. Osborne, S. Korourian, C. Lowery, P.Hermonat//Placenta. 2008 Jan;29(1):30-8. Epub 2007 Oct 1.

220. Zhao YQ. Real-world research on cervical cancer screening program and effect evaluation for Chinese population / YQ. Zhao , Y. Dai, L. Dang, L.H. Kong, Y. Zhang, R.M. Feng, Y.l. , J.H. Lang//Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. 2018 Oct 23;40(10):764-771. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.10.008.

221. Zuo Z. Association of cervical cytology and HPV DNA status during pregnancy with placental abnormalities and preterm birth. /Z. Zuo, S. Goel, J.E.Carter //Amer. J. Clin. Pathol. 2011; 136(2).