

На правах рукописи

УШАКОВА Серафима Валерьевна

**ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ У ЖЕНЩИН
С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва — 2019 г.

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор РАН **Зароченцева Нина Викторовна**

Официальные оппоненты:

Хашукоева Асият Зульчифовна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, профессор кафедры

Овсянникова Тамара Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, кафедра акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины, профессор кафедры

Ведущее учреждение: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «__» _____ 2019 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.048.01 при Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московском областном научно-исследовательском институте акушерства и гинекологии» (101000, Москва, ул. Покровка, д.22а)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (<http://moniiag.ru>) Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московском областном научно-исследовательском институте акушерства и гинекологии»

Автореферат разослан «__» _____ 2019 года

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Зайдиева Янсият Зайдилаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 (Айламазян Э.К., 2013; Доброхотова Ю.Э., 2013; Овсянникова Т.В., 2013; Подзолкова Н.М., 2013; Радзинский В.Е., 2018; Arlin J.D., 2017). Частота инфекционных осложнений у пациенток с привычным невынашиванием беременности достигает 56–70%, а при ИЦН инфекцию выявляют практически во всех случаях. Это объясняется нарушением главной функции шейки матки – барьерной. По мнению многих исследователей, вирусные инфекции на этапе беременности способны провоцировать преждевременные роды, антенатальную гибель плода, пороки развития плода, внутриутробное инфицирование, анэмбрионию, неразвивающуюся беременность, самопроизвольный выкидыш (Сидельникова В.М., 2008; Макаров О.В., Хашукоева А.З., 2009; Агаркова И.А., 2011; Манухин И.Б., 2018; Радзинский В.Е., 2018; Ambühl L.M., 2017). Рост заболеваний, связанных с вирусом папилломы человека (ВПЧ), побудил многих исследователей к изучению его роли в репродуктивном здоровье. Выявление в клетках синцитиотрофобласта ДНК ВПЧ свидетельствует о том, что папилломавирусная инфекция влияет на увеличение частоты самопроизвольных потерь беременности (Чистяков М.А. 2007, Ambühl L.M., 2016; Arlin J.D., 2016). По данным разных авторов, частота передачи ВПЧ вертикальным путем плоду колеблется от 4 до 87% (Gomez L.M., 2008; Camparetto C., 2016). Различие распространенности ВПЧ среди женщин репродуктивного возраста и числа связанных с ним осложнений обуславливает неоднозначную оценку врачами влияния папилломавирусной инфекции на возможность вирусного поражения хориона, плодных оболочек, пуповины, органов плода.

Структурно-функциональные особенности шейки матки во многом определяют ее влияние на возможность оплодотворения, успешного течения

беременности и своевременных родов (Глуховец Б.И., 2018). Рубцовая деформация шейки матки, цервико-вагинальные свищи, хронический цервицит нарушают барьерную функцию шейки матки, способствуя восходящему инфицированию, увеличивая риск невынашивания беременности. Актуальность изучения и лечения заболеваний шейки матки остается высокой, в том числе у беременных женщин. Это, в первую очередь, обусловлено большим количеством первичных случаев выявления рака шейки матки среди женщин репродуктивного возраста, особенно в возрасте до 29 лет [к примеру, в структуре причин смертности женщин моложе 30 лет рак шейки матки достигает 8,5% (Каприн А.Д., Старинский В.В., 2017)]. Недостаточная обследованность пациенток на этапе подготовки к беременности приводит к увеличению случаев выявления рака шейки матки и предрака во время беременности.

Проблеме профилактики и лечения заболеваний шейки матки посвящено большое количество работ, 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, не представлены этапные принципы лечения заболеваний шейки матки у пациенток с привычным невынашиванием. Исходя из вышеизложенного, изучение особенностей заболеваний шейки матки при привычных потерях беременности, несомненно, имеет большое 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 подготовки и адекватное их лечение. Поскольку недостаточное

обследование пациенток на этапе подготовки к беременности приводит к увеличению случаев диагностики предрака и рака шейки матки во время беременности, учитывая влияние ВПЧ на течение и исходы беременностей и потенцирование онкологического процесса на шейке матки, в комплекс диагностических мероприятий целесообразно включение кольпоскопического, цитологического, вирусологического исследования шейки матки (ВПЧ-тестирование) и лечение выявленных заболеваний на этапе прегравидарной подготовки.

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 и ВПЧ ассоциированных заболеваний 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 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.

Теоретическая и 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 ВПЧ 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.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена с 2012 по 2017 гг. на базе ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области. С целью изучения состояния шейки матки у пациенток с привычным невынашиванием беременности проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт 120 беременных с привычным невынашиванием беременности в анамнезе, которые

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

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 об анамнезе, состоянии пациенток, а также отражения результатов лабораторных и функциональных методов исследования. В дальнейшем проведен анализ течения и исходов беременностей у пациенток обеих групп.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Высокая частота выявления у беременных с привычным невынашиванием 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 составила 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 локализацию, в том числе среди пациенток с цитологическими результатами поражений шейки матки низкой степени (LSIL), что способствует оптимизации выбора места биопсии и определению оптимальной 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 неопластического 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.

Апробация диссертации состоялась на заседании Ученого совета ГБУЗ МО «Московский областной 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.

Также автором обследовано 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.

Внедрение в практику результатов исследования

Результаты настоящего исследования и разработанные на их основе практические рекомендации внедрены в работу поликлинического отделения ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии», практические рекомендации используются при обучении клинических ординаторов и практических врачей ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, в том числе 4 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 источника, из которых 97 принадлежат российским авторам и 124 – зарубежным. Диссертация включает 33 таблицы, иллюстрирована 21 рисунком.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

На базе ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии» проведено комплексное обследование 220 женщин, с привычным невынашиванием беременности. Они были разделены на 2 группы: I группу составили 120 беременных с привычным невынашиванием беременности в анамнезе, которым был проведен ретроспективный анализ, II группу – 100 пациенток с привычным невынашиванием беременности на этапе прегравидарной подготовки (проспективный анализ).

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

1. **Общеклинические:** соматический и гинекологический анамнез, лабораторные исследования (клинические анализы крови, мочи, биохимия крови, гемостазиограмма, гормоны крови, исследование на АФС, волчаночный антиген, серологическое исследование вирусной инфекции).

2. Микроскопия отделяемого влагалища, цервикального канала.

3. Бактериологическое исследование цервикального канала.
4. ПЦР диагностика урогенитальных инфекции, включая хламидии, ВПГ, ЦМВ, ВПЧ с определением типа вируса и количества возбудителя (соскоб цервикального канала).
5. Посев на микоплазмы, уреоплазмы (отделяемое цервикального канала).
6. Цитологическое исследование соскобов эндо- и экзоцервикса.
7. Расширенная кольпоскопия.
8. DuSIS- кольпоскопия. Кольпоскопия с динамической системой отображения.
9. Трансвагинальное УЗИ органов малого таза на аппаратах «Acuson V-20» и «Acuson V-10» (Medison, Корея), работающих в реальном масштабе времени и оснащенных доплеровскими приставками в 10–14 недель беременности у пациенток I группы и на 5–7 день менструального цикла у пациенток II группы.
10. Биопсия шейки матки с морфологическим исследованием биоптата (по показаниям).

Полученные в ходе наблюдения и обследования каждой пациентки сведения заносились в специально разработанную компьютеризованную базу данных. Вычисления проводили с использованием пакета стандартных статистических программ. В основу математической обработки материала были положены как параметрические методы (t-критерий Стьюдента для нормально распределенных показателей. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали за 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе клинико-anamnestических данных пациенток обеих групп нами не выявлены различия в возрасте, характере менструальной функции, частоте экстрагенитальных заболеваний по группам. Все обследованные пациентки находились в возрасте от 20 до 40 лет. Средний возраст обследуемых пациенток I группы составил $27,7 \pm 5,5$ года, II группы – $31,01 \pm 5,63$ года. Анализ анамnestических данных и сопутствующих экстрагенитальных заболеваний не

выявил значимых различий в группах обследованных женщин. Так, в анамнезе у пациенток обеих групп выявлено значительное количество детских инфекций (73,3% в I группе и 75,0% – во II), 65,0% пациенток I группы и 67,0% пациенток II группы имели хронический тонзиллит, 11,7% пациенток I группы и 11,0% пациенток II группы – хронический пиелонефрит. Нарушение жирового обмена отмечено у каждой седьмой пациентки в обеих группах.

Анализ менструальной функции и сексуального поведения существенных отличий по группам не выявил. При анализе репродуктивной функции было выявлено, что группы были тождественны по паритету: преобладали первородящие женщины, которые составили 74,16% в I группе и 73,0% – во II. У всех пациенток подряд были две и более потери беременности (критерии включения). Существенных различий в репродуктивных потерях в анамнезе по 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 индуцированных беременностей у женщин обеих групп не отмечено.

СПКЯ выявлен у 5,0% пациенток в обеих группах. Эндометриоз, гиперпластические процессы эндометрия диагностировались одинаково часто у пациенток обеих групп, миомы матки с большей частотой выявлялись во II группе (11,6% и 17,0% соответственно).

Нами выявлена высокая частота заболеваний шейки матки в анамнезе у всех обследованных пациенток. В I группе доброкачественные заболевания шейки матки наблюдались у 49,1% пациенток, из них лечение получили только 28,8% (6,8% пациенток по поводу CIN II/III и 22,0% – по поводу CIN I).

Во II группе доброкачественные заболевания шейки матки ранее наблюдались у 40 (40,0%) пациенток. Из них получили лечение 15 (37,5%) женщин, в том числе у 2 пациенток произведена конизация в связи с дисплазией

шейки матки средней степени тяжести. Таким образом, две трети пациенток обеих групп с длительно существующими доброкачественными заболеваниями шейки матки лечение не получили.

При осмотре шейки матки с помощью зеркал обнаружены визуальные изменения, значительно более выраженные у пациенток I группы. Так, гипертрофия шейки матки наблюдалась у 20,8% пациенток I группы и у 10,0% пациенток II группы, рубцовая деформация шейки матки – у 27,4% и 11,0%, цервико-вагинальные свищи – у 0,8% и 5,0%, эктропион – у 21,6% и 26,0%, эктопия шейки матки – у 24,1% и 12,0%, полиповидные образования в цервикальном канале – у 9,1% и 2,0% пациенток I и II групп соответственно. Экзофитные образования, подозрительные на рак, были выявлены у 1,6% пациенток обеих групп. Кровоточивость при осмотре отмечалась у 10,8% пациенток I группы и у 15,0% пациенток II группы. Клинические проявления папилломавирусной инфекции в виде остроконечных кондилом вульвы и влагалища выявлены у 61,6% пациенток I группы и у 21,0% – II. Только у 23,3% пациенток I группы и у 39,0% пациенток II группы не было выявлено патологических визуальных изменений шейки матки.

Следует отметить, что во время беременности частота выявления вирусных и бактериальных агентов была достоверно выше, чем в прегравидарном периоде. Так ВПЧ выявлен у 70,8% пациенток I группы и 68,0% пациенток II группы, ВПГ у 32,5% и 12,0%, ЦМВ – у 25,0% и 5,0%, *Mycoplasma hominis* – у 25,8% и 17,0%, *Chlamydia trachomatis* – у 10,0% и 5,0%, *Gardnerella vaginalis* – у 62,5% и 58,0%, *Candida albicans* – у 22,5% и 18,0% пациенток соответственно. *Ureaplasma urealyticum* выявлена у одной трети пациенток обеих групп. У большинства пациенток выявлены смешанные инфекции (моноинфекция выявлена лишь одной пятой части пациенток обеих групп).

Наличие и частота урогенитальных инфекций у пациенток обеих групп подтверждают данные многих исследователей (Хашукоева А.З. и соавт., 2014; Краснопольский В.И. и соавт., 2015; Прилепская В.Н. и соавт., 2016; Бебнева Т.Н. и соавт., 2018) о ведущей роли урогенитальных инфекции в развитии

заболеваний шейки матки. 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 высокого канцерогенного риска у пациенток с привычным невынашиванием беременности подтверждают мнение многих отечественных и зарубежных исследователей (Чистяков В.А., 2007; Данилова Е.В. и соавт., 2014; Бебнева Т.М., 2018; Дикке Г.Б., 2018; Cho Geum J. et al., 2013; Souho T. et al., 2015) о негативной роли вирусной инфекции в генезе потери беременности.

При комплексном обследовании шейки матки у пациенток I группы цитологическая картина соскобов экзо- и эндоцервикса типа NILM определена только в 28 (23,3%) наблюдениях. Изменения типа ASCUS были выявлены у 35 (29,2%), типа LSIL – у 42 (35,0%), типа HSIL – у 15(12,5%). Гипер-паракератоз выявлен у 45 (37,5%) женщин, маркер папилломавирусного поражения шейки матки при цитологическом исследовании – койлоциты – у 74 (61,6%).

Трансвагинальный ультразвуковой метод исследования шейки матки позволил нам оценить размеры (длину, толщину, ширину), объем, состояние цервикального канала и внутреннего зева. Эхо-картина полиповидных образований цервикального канала выявлена у 11 (9,1%) пациенток I группы, ИЦН – у 18 (15,0%), децидуальные изменения на шейке матки – у 64 (53,3%), кисты шейки матки – у 91,0%, рубцовая деформация – у 11,0%. В 3 наблюдениях выявлено снижение индекса резистентности, повышение индекса васкуляризации и потокового индекса (при дальнейшем обследовании у двух пациенток подтверждена карцинома *in situ* и у одной – плоскоклеточная карцинома). Полученные нами данные не противоречат мнению Макарова И.О., Овсянниковой Т.В., 2013; Озерской И.А., 2013; Буланова М.Н., 2017 о диагностической ценности ультразвукового метода в диагностике заболеваний шейки матки.

При кольпоскопическом исследовании эктопия шейки матки выявлена у 24,2% беременных, кондиломы влагалища и вульвы выявлены – у 61,6%, очаги

эндометриоза – у 2,4%, полиповидные образования в цервикальном канале – у 9,1%. Аномальная кольпоскопическая картина, такая, как лейкоплакия, пунктация (нежная и грубая), мозаика (нежная и грубая), АБЭ и йоднегативные участки выявлены у 61,0% пациенток, при этом слабовыраженные изменения наблюдались у 35,0%, выраженные – у 12,5 %; лейкоплакия выявлена у 29,1%. Экзофитные образования, подозрительные на рак, определены у 1,6%. Неизменный многослойный плоский эпителий наблюдался только только у 15,0% беременных I группы.

В связи с выявленными заболеваниями хирургические манипуляции были произведены 67,5% пациенткам I группы. В их числе полипэктомия – 11 (9,1%), удаление небольших остроконечных кондиломам наружных половых органов Солкодермом – 10 (8,3%), биопсия шейки матки – 42 (35,0%) пациенткам. Из них 3 (2,5%) биопсии проведены во время беременности, 16 (13,3 %) – после прерывания беременности по поводу неразвивающейся (19,2%) – через 8 недель после родов. Коррекция ИЦН произведена 18 (15,0%) беременным: 15 (12,5%) – хирургическим способом и 3 (2,5%) – введением акушерского пессария.

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

В результате морфологического исследования 42 биоптатов беременных I группы, обследованных только во время беременности, обнаружены: с-г in situ у 2 (4,7%), плоскоклеточная карцинома – у 1 (2,4%), CIN III у – 7 (16,7%), CIN II – у 18 (42,9%), CIN I – у 12 (28,6%). У 2 (4,7%) пациенток гистологически подтвержден хронический цервицит с лейкоплакией.

При анализе течения беременности у пациенток I группы были выявлены высокий процент угрозы прерывания беременности (65,0% в I триместре и 47,4% – во II), инфекций – вульвовагинит в I (35,0%) и II (56,6%) триместре беременности, многоводие (25,2%), фетоплацентарная недостаточность (37,4%) в III триместре.

Неразвивающаяся беременность диагностирована у 18 (15,0%) пациенток в I триместре беременности, антенатальная гибель плода произошла у 1 (0,8%) пациентки. Самопроизвольный выкидыш в I триместре произошел у 3 (2,5%) пациенток, во II триместре, до 21 недели беременности, – у 9 (8,0%). Преждевременные роды произошли у 10 (8,3%) пациенток (после 32 недель), срочные роды – у 80 (66,7%). Таким образом, репродуктивные потери у пациенток I группы составили 25,0%, что совпадает с данными многих исследователей (Сидельникова В.М., 2007; Пестрикова Т.Ю., 2008; Подзолкова Н.М., 2013).

При сравнительном анализе исходов беременности у пациенток с заболеваниями шейки матки и без обнаружено, что репродуктивные потери у пациенток с заболеваниями шейки матки составили 28,8%, в то время как у пациенток со здоровой шейкой матки – 19,1% (рисунок 1, 2).



Рисунок 1 – Репродуктивные исходы у пациенток I группы без заболеваний шейки матки (МПЭ, эктопия шейки матки), n=47.



Рисунок 2 – Репродуктивные исходы у пациенток I группы с заболеваниями шейки матки (CIN, полипы, свищи, лейкоплакии), n=73.

При детальном анализе исходов беременностей у 40 пациенток с подтвержденной CIN выявлено, что срочными родами закончились только

50,0% беременностей, преждевременные роды произошли у 10,0% пациенток, самопроизвольные выкидыши – у 12,5% пациенток; неразвивающаяся беременность диагностирована в 27,5% наблюдений. Таким образом, репродуктивные потери в I группе среди пациенток с CIN составили 40,0%.

Таким образом, проведенный анализ свидетельствует о некорректной тактике ведения пациенток с заболеваниями шейки матки, заключающейся в длительном наблюдении без проведения адекватного лечения до наступления беременности, что, возможно, и определило неблагоприятный исход наступившей беременности. Таким образом, проводимую на сегодняшний день прегравидарную подготовку пациенток с привычным невынашиванием беременности нельзя оценить как полноценную. 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.

При комплексном обследовании шейки матки у пациенток II цитологическая картина соскобов экзо- и эндоцервикса типа NILM определялись только в 11,0% наблюдений. Изменения типа ASCUS были выявлены у 36,0%, LSIL определялся у 38,0%, HSIL был выявлен у 15,0% пациенток. Гипер-паракератоз выявлялся у 37,5% беременных, папилломавирусное поражение шейки матки при цитологическом исследовании – койлоциты – у 61,6%.

Трансвагинальный ультразвуковой метод исследования шейки матки позволил выявить полиповидные образования цервикального канала у 2,0% пациенток II группы, кисты шейки матки – у 91,0%, деформацию шейки – у 7,0% пациенток. В 3 наблюдениях при доплерометрии 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.

При кольпоскопическом исследовании у пациенток II группы неизменный многослойный плоский эпителий выявлялся в 39,0% наблюдений,

кондиломы влагалища и вульвы – в 21,0%, очаги эндометриоза – в 3,0%, полиповидные образования в цервикальном канале – в 2,0%.

При стандартной кольпоскопии кольпоскопические признаки LSIL и HSIL, выявлены у 53 (53,0%) пациенток, в связи с чем им была проведена DySIS-кольпоскопия.

DySIS-кольпоскопия на сегодняшний день является современной кольпоскопией экспертного уровня, чувствительность которой значительно выше стандартной кольпоскопии, что позволяет выявить минимальные по размеру поражения тяжелой степени (Краснопольский В.И., 2016; Зароченцева Н.В., 2018; Coronado P.J., 2015; Founta C., 2018).

Проведена оценка карты DySIS (рисунок 3).

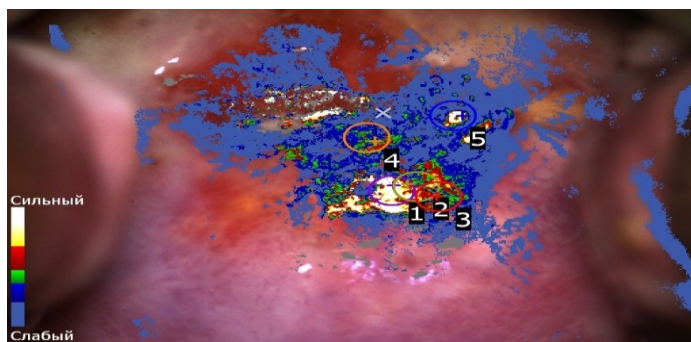


Рисунок 3 – DySIS-кольпоскопия: высокая фокальная активность поражения эпителия.

При картировании нами получены следующие результаты: у 15 пациенток с цитологическими результатами HSIL и выявленными при кольпоскопии выраженными изменениями при DySIS-кольпоскопии определялись 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 et al. (2018).

Биопсия шейки 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%) – 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, хронический цервицит – у 4 (4,0%) женщин.

Виды хирургического лечения шейки матки на прегравидарном этапе пациенток II группы представлены на рисунке 4.



Рисунок 4 — Частота и характер хирургических вмешательств у пациенток II группы на этапе предгравидарной подготовки.

Таким образом, нами получены суммарные данные о заболеваниях шейки матки у пациенток с привычным невынашиванием беременности в анамнезе: рубцовая деформация шейки матки – 11 (11,0%), остроконечные кондиломы – 21 (21,0%), цервико-вагинальные свищи – 5 (5,0%), анатомическая ИЦН – 1 (1,0%), эндометриоз – 3 (3,0%), полипы цервикального канала – 2 (2,0%) пациенток, хронический цервицит – 89 (89,0%), лейкоплакия – 11 (11,0%).

Карцинома *in situ* выявлена в 2 (2,0%), инвазивный рак шейки матки – в 1 (1,0%), CIN III – в 4 (4,0%), CIN II – в 13 (13,0%), CIN I – в 22 (22,0%) наблюдениях.

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

Самым частым осложнением беременности была угроза прерывания (в I триместре – 58,5%, во II триместре 36,8 %). Вульвовагинит наблюдался у 15 (18,3%) пациенток, ранний токсикоз – у 9 (10,9%), гестационный пиелонефрит – у 8 (10,5%). ИЦН выявлена у 7 (9,2%) пациенток, в связи с чем 5 была произведена хирургическая коррекция до 20 недель беременности и 2 введение акушерского пессария при выявлении патологии при сроке беременности более 21 недели.

Неразвивающаяся беременность осложнила течение беременности у 4 (4,9%) пациенток II группы, самопроизвольный выкидыш – у 1 (1,2%), преждевременные роды – у 5 (6,1%). Своевременными родами завершилась беременность у 72 (87,2%) пациенток II группы. Таким образом, репродуктивные потери у пациенток II группы составили 6,1%.

Следует подчеркнуть, что из 25 пациенток, вакцинированных на этапе прегравидарной подготовки препаратом Гардасил, беременность наступила у 15 и у всех завершилась срочными самопроизвольными родами с рождением здоровых детей. Полученные результаты согласуются с данными М. Einstein, (2011), О. Panagiotou et al. (2015), Н. Lipkind et al. (2017), N. Scheller et al. (2017), В. Lawton et al. (2018) об эффективности и безопасности вакцинации.

Таким образом, адекватная диагностика и современное лечение заболеваний шейки матки на этапе прегравидарной подготовки позволили улучшить исходы 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 – с 9,2 до 1,2% (в 7 раз), неразвивающихся беременностей – с 15,0 до 4,5% (в 3 раза), репродуктивных потерь – с 25,0 до 6,1% (в 4 раза), предотвратить выявление облигатного предрака HSIL у 17% и рака шейки матки у беременных – в 3% наблюдений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность проблемы заболеваний шейки матки в акушерстве и гинекологии по-прежнему остается высокой. Шейка матки доступна для гинекологического, ультразвукового, цитологического, кольпоскопического и гистологического исследований, что дает возможность своевременного выявления и полноценного лечения цервикальной патологии.

Проведенное нами исследование выявило высокую частоту репродуктивных потерь (25,0%) у пациенток с привычным невынашиванием беременности в анамнезе. 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 высокого канцерогенного риска выявлен в 70,8% наблюдений. 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 достаточно часто: LSIL (CIN I) – 22%, HSIL – 19%, 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 высокого канцерогенного риска у женщин с привычным невынашиванием беременности составила 68%. Мы считаем, что 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 большинства обследованных пациенток с привычным невынашиванием беременности,

высокой частоты заболеваний шейки матки у пациенток до наступления беременности, некорректной тактики ведения пациенток с заболеваниями шейки матки, заключающейся в длительном наблюдении вместо проведения адекватного лечения до наступления беременности. Вероятно, данная тактика явилась определяющим фактором неблагоприятного исхода беременности.

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

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

Таким образом, только своевременная диагностика и лечение заболеваний шейки матки на этапе прегравидарной подготовки позволяет значительно улучшить исходы последующей беременности у пациенток с привычным невынашиванием беременности.

ВЫВОДЫ

1. В структуре заболеваний шейки матки у женщин с привычным невынашиванием 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: полипы цервикального канала (2,0%), кистозные образования шейки матки (91,0%), рубцовую деформацию шейки матки (11,0%), очаги неоваскуляризации при плоскоклеточной карциноме.

5. У пациенток с привычным невынашиванием беременности частота выявления вирусных и бактериальных инфекций 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 целесообразно включить 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 высокого канцерогенного риска показано проведение кольпоскопии с динамической спектральной визуализацией, биопсии шейки матки и после уточнения диагноза – проведение аблативных или эксцизионных операций.

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. Вакцинопрофилактика ВПЧ и рака шейки матки может проводиться женщинам до 45 лет согласно инструкции с целью профтлактики ВПЧ ассоциированных заболеваний.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Краснопольский В.И. Тактика ведения пациенток с привычным невынашиванием беременности и заболеваниями шейки матки на этапе прегравидарной подготовки. / Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Зароченцева Н.В., Злотникова Ю.П., Овчинникова В.В., Меньшикова Н.С., Барина

И.В., Ушакова С.В., Аршакян А.К. // Информационно-методическое письмо. Москва, 2013 – 34 с.

2. Краснопольский В.И. Прегравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности и хроническим эндометритом / Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Зароченцева Н.В., Дуб Н.В., Титченко Ю.П., Овчинникова В.В., Меньшикова Н.С., Аршакян А.К., Ушакова С.В. // Информационно-методическое письмо. Москва, 2014 – 30 с.

3. Зароченцева Н.В. Применение препарата Аллокин-альфа в комплексной терапии пациенток с привычным невынашиванием беременности / Зароченцева Н.В., Аршакян А.К., Титченко Ю.П., Меньшикова Н.С., Барина И.В., Ушакова С.В. **Российский вестник акушера-гинеколога**, 2014, Т. 14, №4.-С.74-80 (перечень ВАК РФ).

4. Ушакова С.В. Современные методики коррекции истмико-цервикальной недостаточности (обзор литературы) / Ушакова С.В., Зароченцева Н.В., Попов А.А., Федоров А.А., Капустина М.А., Вроцкая В.С., Малова А.Н.// **Российский вестник акушера-гинеколога**. – 2015. – Т.15. – №5. – С. 117–123 (перечень ВАК РФ).

5. Ушакова С.В. Особенности заболеваний шейки матки у пациенток с привычным невынашиванием беременности / Ушакова С.В., Зароченцева Н.В. // Тезисы XVI Всероссийского научного форума «Мать и дитя» – 2015. – С. 220–221.

6. Ушакова С.В. Особенности заболеваний шейки матки у беременных с привычным невынашиванием в анамнезе) / Ушакова С.В., Зароченцева Н.В., Меньшикова Н.С., Кещьян Л.В.// **Российский вестник акушера-гинеколога**. – 2017. – Т.17. – №2. – С. 13–19 (перечень ВАК РФ).

7. Краснопольский В.И. Мировой опыт применения динамической спектральной визуализации шейки матки – DuSIS-кольпоскопия (обзор литературы) / Краснопольский В.И., Зароченцева Н.В., Байрамова Г.Р., Джиджихия Л.К., Ушакова С.В. // **Российский вестник акушера-гинеколога**. – 2017. – Т.17. – №5 – С. 81–87 (перечень ВАК РФ).