Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Южно-Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Камалова Елена Юрьевна

Клинико-микробиологическое обоснование использования низкочастотного ультразвука в терапии хронического цервицита

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук, профессор
Узлова Т. В.

Челябинск – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4

ГЛАВА 1. Обзор литературы 11

1.1. Хронический цервицит в структуре гинекологических заболеваний 11

1.2. Этиология, патогенез и клинические аспекты хронического цервицита 13

1.3. Методы диагностики хронического цервицита 25

1.4. Методы лечения хронического цервицита 30

1.5. Предпосылки использования низкочастотного ультразвука в медицине, и в частности в гинекологии 33

ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования 42

2.1. Дизайн исследования 42

2.2. Методы исследования 44

2.2.1. Клинико-лабораторные методы исследования 44

2.2.2. Инструментальные методы исследования 49

2.3. Метод лечения 51

2.4. Методы статистической обработки данных 55

ГЛАВА 3. Результаты собственного исследования 57

3.1. Изучение влияния кавитированной низкочастотным ультразвуком дистиллированной воды на микрофлору генитального тракта пациенток с хроническим цервицитом 57

3.2. Оценка эффективности двухэтапной лекарственной терапии хронического неспецифического цервицита 63

3.3. Определение эффективности лекарственной терапии хронического цервицита, ассоциированного с папилломавирусной инфекцией 71

3.4. Анализ динамики клинико-микробиологических показателей при использовании кавитированной низкочастотным ультразвуком дистиллированной воды у пациенток с хроническим цервицитом 76
3.5. Сравнительная характеристика эффективности лечения хронического неспецифического цервицита с использованием ультразвуковой кавитации и двухэтапной лекарственной терапии 95
3.6. Сравнительная характеристика эффективности лечения ВПЧ-ассоциированного хронического цервицита с использованием ультразвуковой кавитации и лекарственной терапии 108

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 121

ВЫВОДЫ 128

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 129

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 130

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 131

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Воспалительные заболевания нижнего отдела генитального тракта преобладают по частоте обращения пациенток к врачам амбулаторного приема. Они могут быть причиной восходящей инфекции, дисменореи, хронической тазовой боли, акушерских осложнений, гнойно-септических заболеваний, диспластических процессов шейки матки [17, 44, 63, 95, 100, 105, 120, 121, 122, 127, 128, 181].

При этом экзо- и эндоцервициты занимают 41,9 % среди воспалительных заболеваний органов малого таза у пациенток репродуктивного возраста [79].

Совпадение микробиотопов цервикального канала и эндометрия более чем в 70 % случаев [125] подтверждают исследования И. В. Курносенко, В. Ф. Долгушиной и соавт. (2015), которые выявили наличие инфекций нижнего отдела генитального тракта у 87,8 % беременных с хроническим эндометритом в анамнезе, при этом частота выявления цервицитов у них составила 78,9 % [71].

На сегодняшний день является несомненным тот факт, что хроническое воспаление шейки матки, независимо от инфекта, при рецидивирующем характере достоверно увеличивает частоту тяжелых интраэпителиальных поражений [39, 65, 69, 76, 82, 122] и рака шейки матки [3, 5, 61, 87, 135]. Это является особенно актуальным в связи с тем, что хронический цервицит часто протекает бессимптомно и выявляется только при гинекологическом осмотре [43, 44], что повышает частоту позднего, а следовательно, менее эффективного лечения и риск осложнений.

Ведущим фактором в развитии хронических цервицитов большинством авторов признается инфекционный фактор. В качестве инфекционного агента могут выступать бактерии, вирусы, грибы, простейшие [42, 43, 50, 60, 108, 132, 139, 152, 165, 177]. При этом частота встречаемости неспецифических цервицитов, не ассоциированных с C. trachomatis, N. gonorrhoeae, M. genitalium,

T. vaginalis, составляет 47–61 % [168, 191], а в исследовании S. Pollett и соавт. (2013) она составила 91,9 % случаев [181]. Причиной неспецифических цервицитов является условно патогенная флора, причем в работах многих авторов отмечено, что практически все ее представители могут служить причиной воспалительных заболеваний шейки матки и влагалища. Подавляющее большинство из них – это варианты нарушения микробиоценоза [9, 43, 75, 132, 164], которые, в свою очередь, повышают риск заражения инфекциями, передаваемыми половым путем, включая вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) [142, 145, 146, 153, 175, 178, 186, 197, 199].

Учитывая тот факт, что в большинстве случаев лечение хронического цервицита заключается в назначении антибактериальной терапии с учетом чувствительности выявленных возбудителей заболевания [21, 35, 123], возникает необходимость в проведении 2-го этапа в виде восстановления биоценоза нижних отделов генитального тракта [184]. При показателе эффективности терапии только около 60 % антибиотики снижают колонизационную резистентность влагалища и кишечника. Это увеличивает проницаемость слизистой оболочки и способствует тем самым проникновению условно патогенных микроорганизмов в кровяное русло, внутренние органы, развитию вторичного очага инфекции и аллергизации организма. В результате незавершенного и неполноценного лечения частота рецидивов заболевания составляет до 30 % [12, 18, 41, 92, 173].

Одним из наиболее востребованных физиотерапевтических методов лечения в акушерстве и гинекологии на сегодняшний день является ультразвуковая кавитация с использованием низкочастотного ультразвука. Однако данный метод применяется только в комбинации с каким-либо лекарственным препаратом – антибактериального, антисептического, иммуномодулирующего действия [11, 23, 24, 29, 30, 31, 33, 47, 49, 74, 88, 98, 103, 104].

Это способствует селекции резистентных штаммов возбудителей и резкому снижению эффективности антибактериальных препаратов первого ряда выбора [193]. В 2014 году Всемирной организацией здравоохранения был опубликован

доклад «О глобальном наблюдении за устойчивостью к противомикробным препаратам», в котором эксперты с большой тревогой сообщили о надвигающейся «постантибиотиковой эре», связанной с резистентностью микроорганизмов к антибиотикам. На 68-й сессии Всемирной Ассамблеи здравоохранения (май 2015 года) одним из стратегических направлений было заявлено направление по оптимизации использования противомикробной терапии [36].

Таким образом, проблема немедикаментозного лечения хронического цервицита в настоящее время является недостаточно изученной, поэтому разработка и внедрение новых методик представляются особенно актуальными.

Цель исследования

Клинико-микробиологическое обоснование возможности использования кавитированной низкочастотным ультразвуком дистиллированной воды в лечении хронического цервицита.

Задачи исследования:

1. Изучить влияние кавитированной низкочастотным ультразвуком дистиллированной воды на микрофлору генитального тракта пациенток с хроническим цервицитом.

2. Оценить эффективность лечения хронического цервицита с использованием кавитированной низкочастотным ультразвуком дистиллированной воды на основании динамики клинико-микробиологических показателей.

3. Сравнить эффективность двухэтапной лекарственной терапии хронического неспецифического цервицита и терапии кавитированной низкочастотным ультразвуком дистиллированной водой.

4. Провести сравнительный анализ эффективности терапии хронического цервицита, ассоциированного с вирусом папилломы человека, с использованием низкочастотного ультразвука и лекарственной терапии.

Научная новизна

Впервые показано преимущество орошения слизистой оболочки влагалища и шейки матки кавитированной низкочастотным ультразвуком дистиллированной водой в виде отсутствия влияния при этом на нормальную микрофлору нижних отделов генитального тракта при одновременном бактерицидном эффекте в отношении представителей условно патогенной микрофлоры. Установлено достоверное снижение степени бактериальной обсемененности слизистой оболочки цервикального канала на 73,3 % ($p = 0,001$) при статистически значимом уменьшении частоты обнаружения Enterococcus faecalis ($p = 0,042$) и Staphylococcus epidermidis ($p = 0,038$). Выявлено достоверное снижение на 66,7 % ($p = 0,006$) количества культивируемых форм микроорганизмов в заднем своде влагалища, количество лактобактерий при этом не изменилось.

Впервые предложен и научно обоснован метод ультразвуковой кавитации с применением дистиллированной воды для лечения хронического цервицита.

Впервые предложен способ лечения хронического цервицита, ассоциированного с папилломавирусной инфекцией, путем применения орошения шейки матки кавитированной низкочастотным ультразвуком дистиллированной водой.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведено клинико-микробиологическое обоснование использования низкочастотного ультразвука в лечении хронического цервицита.

Показана эффективность лечения хронического неспецифического цервицита и хронического цервицита, ассоциированного с папилломавирусной инфекцией с клинически малозначимой вирусной нагрузкой, без применения лекарственной терапии, что особенно важно у пациенток с отягощенным аллергологическим анамнезом, а также в период лактации.

Методология и методы исследования

Для решения поставленных цели и задач было проведено двухэтапное исследование 140 пациенток репродуктивного возраста с диагнозом хронический цервицит: 1-й этап – описательное исследование, 2-й этап – когортное исследование с проспективной когортой.

В диссертационной работе были применены клинико-анамнестические, лабораторные (микроскопическое, микробиологическое, молекулярно-биологическое обследование), инструментальные (расширенная кольпоскопия, биопсия шейки матки и морфологическое исследование биоптата) и статистические методы исследования.

Результаты исследования были внесены в электронную базу данных. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 19.

Проведение научного исследования было одобрено независимым этическим комитетом ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России (протокол № 11 от 09.11.2013). Защита персональных данных пациентов осуществлялась в соответствии с законодательством РФ (Федеральный закон «О персональных данных» от 27.07.2006 № 152-ФЗ). У всех пациенток было получено информированное добровольное согласие на обработку персональных данных, согласие на проведение исследования и лечение.

Положения, выносимые на защиту:

1. Орошение слизистой оболочки влагалища и шейки матки кавитированной низкочастотным ультразвуком дистиллированной водой у пациенток с хроническим цервицитом снижает степень бактериальной обсемененности слизистой оболочки влагалища и цервикального канала условно патогенной микрофлорой, не влияя при этом на количество лактобактерий.

2. Метод лечения хронического неспецифического цервицита с применением кавитированной низкочастотным ультразвуком дистиллированной воды оказывает бактерицидный и противовоспалительный эффект и может быть

использован в качестве альтернативы двухэтапной лекарственной терапии хронического неспецифического цервицита.

3. Метод ультразвуковой кавитации с применением дистиллированной воды может использоваться в качестве терапии хронического цервицита, ассоциированного с папилломавирусной инфекцией, при клинически малозначимой вирусной нагрузке вируса папилломы человека.

Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора

Достоверность результатов исследования, обоснованность выводов и практических рекомендаций обусловлены достаточным объемом выборки, четко сформулированной целью, задачами и критериями включения в исследование, использованием современного оборудования, методов исследования и статистической обработки полученных результатов.

Основные результаты работы доложены на областной научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» и областной научно-практической конференции, посвященной 70-летию Клиники ЮУГМУ «Инновации в акушерстве и гинекологии» (Челябинск, 2017).

Автором лично были изучены данные отечественных и зарубежных источников по проблеме исследования. Совместно с научным руководителем сформулированы цель, задачи, разработан дизайн исследования, сформированы клинические группы. Автором проведены анкетирование, обследование и лечение пациентов, наблюдение в динамике, интерпретированы и систематизированы результаты обследования, проведена статистическая обработка полученных данных, подготовлены научные публикации и доклады по теме исследования.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в работу женской консультации Клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, используются в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.

Публикации

Соискатель имеет 8 опубликованных работ, из них 5 научных работ по теме диссертационного исследования общим объемом 1,8 печатного листа, в том числе 3 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных результатов научных исследований, 1 работа опубликована в материалах всероссийской конференции. Получен патент на изобретение РФ № 2623449 «Способ лечения цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой степени и/или папилломавирусной инфекции и гинекологическое зеркало для его осуществления».

Объем и структура диссертации

Диссертация построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, главы собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 153 страницах машинописного текста. Библиография включает 140 отечественных и 59 зарубежных источников. Текст диссертации проиллюстрирован 62 таблицами и 8 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Хронический цервицит в структуре гинекологических заболеваний

В настоящее время воспалительные заболевания органов малого таза выявляются у 50–65 % женщин репродуктивного возраста и не имеют тенденции к снижению [78, 119, 120, 129, 132], причем 41,9 % из них представлены цервицитами [79].

Воспалительные заболевания нижнего отдела генитального тракта являются одной из самых частых причин обращения пациенток к врачам женских консультаций и могут приводить к восходящей инфекции генитального тракта, нарушению менструального цикла, хронической тазовой боли, бесплодию, невынашиванию беременности, инфицированию плода, инфекционным осложнениям в родах и послеродовом периоде, риску развития неопластических процессов шейки матки [32, 44, 63, 92, 93, 95, 100, 120, 122, 128, 181].

По мнению С. И. Роговской и соавт., не диагностированный и не вылеченный вовремя эндоцервицит играет огромную роль в развитии восходящей инфекции [17], которая, согласно выводам В. М. Сидельниковой и Г. Т. Сухих (2010), способствует развитию хориоамнионита и преждевременному прерыванию беременности [121].

Идентичность микробиотопов цервикального канала и эндометрия в 75–97 % случаев [125] подтверждают исследования И. В. Курносенко, В. Ф. Долгушиной и соавт. (2015), которые выявили наличие инфекций нижнего отдела генитального тракта у 87,8 % беременных с хроническим эндометритом в анамнезе, при этом частота выявления цервицитов у них составила 78,9 % [71].

Исследования Н. А. Татаровой, Е. А. Пустынной и Е. В. Жигаловой (2015, 2016) доказали неблагоприятное влияние инфекционно-воспалительных и диспластических заболеваний шейки матки и влагалища на репродуктивный

потенциал пациентки в связи с изменением количества, качества и pH цервикальной слизи и образованием антиспермальных антител [105, 127].

В. Н. Прилепская и соавт. считают воспаление одним из факторов канцерогенеза, а по мнению Н. И. Кондрикова, О. К. Хмельницкого, хроническое воспаление шейки матки, независимо от этиологического фактора, играет значимую роль в развитии патологических процессов шейки матки, в том числе и неопластических [122]. Э. Р. Довлетханова, П. Р. Абакарова (2012) также отмечают, что на фоне хронического цервицита могут формироваться дистрофические изменения шейки матки с дальнейшим развитием диспластических процессов, поэтому больных хроническим цервицитом как специфической, так и неспецифической этиологии относят к группе риска развития цервикального рака [39]. Исследование Л. И. Линаск (2014) подтверждает, что наличие в анамнезе цервицита является фактором риска инфицирования вирусом папилломы человека (ВПЧ) [76], а постоянное носительство ВПЧ высокого канцерогенного риска является уже доказанным этиологическим фактором развития и прогрессии дисплазии шейки матки до инвазивного рака [3, 5, 61, 87].

И. В. Кузнецова и Е. В. Ших (2016) обращают внимание на цервицит, вызванный аэробной флорой, который, не представляя на первый взгляд серьезной угрозы здоровью, при рецидивирующем характере достоверно увеличивает частоту тяжелых интраэпителиальных поражений шейки матки [69].

Актуальность проблемы воспалительных изменений шейки матки в настоящее время в связи с ростом числа хронических цервицитов и опасностью развития рака шейки матки подчеркивают А. Б. Хурасева и соавт. (2016) [135].

Ю. Э. Доброхотова и соавт. (2014) отмечают связь повышения уровней воспалительных цитокинов IL-6 и IL-8 с цервикальным раком, а повышения уровня IL-6 – с цервикальной интраэпителиальной неоплазией, в связи с чем цервикальное воспаление можно рассматривать как кофактор канцерогенеза [82].

И. Н. Кононова (2015) также доказала, что длительное воздействие вирусно-бактериальных ассоциаций в сочетании с иммунными, генетически

детерминированными нарушениями мукозального иммунитета может индуцировать неоангиогенез диспластически измененного эпителия и прогрессирование диспластических процессов в шейке матки [65].

Таким образом, хронический цервицит, несмотря на кажущуюся на первый взгляд безобидность, может иметь тяжелые последствия не только для самой женщины в качестве кофактора канцерогенеза, но и для будущего поколения, влияя на репродуктивную функцию, течение беременности, здоровье плода. Проблема хронического цервицита не только не теряет своей актуальности, но на сегодняшний день является серьезной медико-социальной проблемой, требующей пристального внимания и дальнейшего изучения.

1.2. Этиология, патогенез и клинические аспекты хронического цервицита

Хронические цервициты могут быть инфекционного и неинфекционного генеза. Причиной цервицитов неинфекционного происхождения могут быть химическое, механическое воздействие, гормональные нарушения, системные воспалительные, аутоиммунные заболевания [43, 44, 108, 132]. В. И. Краснопольский и соавт. (2011) выделяют такие факторы риска развития хронических воспалительных заболеваний шейки матки, как раннее начало половой жизни, промискуитет, нетрадиционные формы половых контактов, использование внутриматочных контрацептивов, травматические повреждения шейки матки во время родов, любых инвазивных вмешательств [122].

Ведущим фактором в развитии хронических цервицитов большинством авторов признается инфекционный фактор. В качестве инфекционного агента могут выступать бактерии, вирусы, грибы, простейшие.

В структуре специфических цервицитов преобладают цервициты хламидийной, трихомонадной и гонорейной этиологии, а также ассоциированные

с папилломавирусной и герпетической инфекциями [43, 108, 132, 165]. При этом отмечается связь тропности к определенному эпителию некоторых возбудителей и локализация воспалительного процесса. Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium, цитомегаловирус, аденовирус вызывают воспаление слизистой оболочки цервикального канала – эндоцервициты. Trichomonas vaginalis, Treponema pallidum, вирус простого герпеса, папилломавирус являются причиной воспаления слизистой оболочки влагалищной части шейки матки – экзоцервицитов [43, 177].

В связи с резким ростом заболеваемости, значительной контагиозностью и высоким онкогенным потенциалом в разных возрастных группах в последнее десятилетие является актуальной проблема ВПЧ-ассоциированного цервицита, который у 5–15 % пациенток вызывает хроническое воспаление шейки матки. Наиболее неблагоприятное течение и исход отмечаются при сочетанной вирусно-бактериальной и вирусно-грибковой инфекции, индуцирующей повреждение генома эпителиальных клеток [42, 46, 50, 60, 152]. Все вышеперечисленное способствовало активной разработке вакцин против ВПЧ и изучению эффективности вакцинации [150, 160, 163, 192].

По данным О. С. Абрамовских и соавт. (2013), частота выявления ВПЧ-инфекции у пациенток с хроническим цервицитом достигает 53 %, что обусловлено инициацией генетической нестабильности эпителиоцитов с высокой вероятностью появления трансформированных клеток в результате постоянной нагрузки вирусами в условиях хронического воспаления. При этом выявлено, что у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN) с увеличением степени тяжести цервикальных неоплазий частота коинфицирования вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР) с другими определяемыми микроорганизмами снижалась [4].

Н. А. Шешукова и соавт. (2014) также отмечают влияние инфекций, передаваемых половым путем, воспалительного процесса, дисбиоза влагалища на процесс плоскоклеточной метаплазии, а в сочетании с ВПЧ – как факторов трансформации нормальной клетки в злокачественную, ускоряющих развитие

CIN и прогрессию до инвазивного цервикального рака [139]. О. С. Абрамовских, Л. Ф. Телешева и В. Ф. Долгушина (2015) сформулировали иммунологические критерии прогноза течения патологии шейки матки, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией (ПВИ) [5]. В исследовании Е. В. Кузьмицкой (2015) построена математическая модель риска прогрессии CIN I, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией, с учетом клинико-анамнестических и конституционально-соматических факторов [70]. Незадолго до этого Brittany M. Charlton и соавт. (2013, США) провели исследование клинических и демографических данных с целью разработки прогностической модели развития CIN II/III и аденокарциномы in situ у пациенток с ASCUS/LSIL, в котором подтвердилась прямая взаимосвязь между количеством половых партнеров, курением и риском прогрессии поражений шейки матки [151]. Промискуитет как кофактор ВПЧ-ассоциированных заболеваний отмечают и ряд других авторов [148, 158, 196]. Согласно данным литературы, прогрессия CIN III до инвазивного рака составляет 12 %, тогда как CIN I – только 1 %. Высокая вероятность регрессии CIN I – в 57 % случаев и ее персистенция без прогрессии в 32 % позволяют применять тактику активного наблюдения в течение 1,5–2 лет у данной группы пациенток, особенно в молодом возрасте [7, 42, 46, 73, 84, 107, 117, 126]. В исследовании Н. В. Мингалевой и соавт. (2016) выявлена взаимосвязь тяжести цервикальных поражений по данным цитологии с обнаружением вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска и возрастом. Показано, что инфицированность вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска превалирует в группе молодых женщин, однако тяжесть цервикальных поражений увеличивается после 30 лет [83]. Прогностическими критериями регрессии CIN I, по данным исследования Т. В. Клинышковой и соавт. (2011), являются возраст пациенток моложе 34 лет, начало половой жизни не ранее 19 лет с интервалом от менархе до сексуального дебюта 6 лет и более, низкая вирусная нагрузка ВПЧ 16 и 18-го типов, низкий клинико-кольпоскопический индекс и низкий уровень экспрессии p16ink4a [58]. Показано, что CIN I представляет собой морфологическое выражение продуктивной папилломавирусной инфекции

и не является облигатным предраком, по сути, представляет собой регенераторно-воспалительный процесс [90]. В исследованиях F. Broccolo (2009), C. Constandinou-Williams (2010), ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» (2013) показана зависимость степени тяжести поражения шейки матки от величины вирусной нагрузки ВПЧ, нарастание которой можно рассматривать как прогностический маркер риска развития неопластической трансформации [15].

Согласно результатам исследований S. N. Taylor и соавт. (2013), J. M. Marrazzo и D. H. Martin (2007), частота встречаемости неспецифических цервицитов, не ассоциированных с C. trachomatis, N. gonorrhoeae, M. genitalium, T. vaginalis, составляет 47–61 % [168, 191], а в исследовании S. Pollett и соавт. (2013) она составила 91,9 % случаев [181]. Причиной неспецифических цервицитов является условно патогенная флора, причем в работах многих авторов отмечено, что практически все микроорганизмы, присутствующие во влагалище, могут служить причиной воспалительных заболеваний шейки матки [43, 75, 132, 164]. Количественное и качественное соотношение микроорганизмов, формирующих биотоп влагалища, определяет степень тяжести и характер течения воспалительных процессов не только влагалища, но и шейки матки [92]. Микробиоценоз влагалища может быть представлен не только конкретными микроорганизмами, но и целыми микробными сообществами, которые можно выявить с помощью метагеномики [67]. Видовой состав вагинальной микробиоты может включать 94 вида культивируемых микроорганизмов из 40 родов, в среднем до 10–15 штаммов в пробе. Это представители видов Lactobacillus, Staphylococcus, Corynebacterium, Enterococcus, Streptococcus, Candida albicans, Bifidobacterium, Gardnerella vaginalis, Propionibacterium, Gram+ anaerobic cocci, Bacteroides, Porphyromonas, Prevotella, Clostridium, Fusobacterium, Veillonella, Ureaplasma, Mycoplasma и др. [37, 67, 82, 96]. При этом, по мнению D. H. Martin (2012), в зависимости от анатомической локализации до 10 % микроорганизмов, входящих в состав микробиома организма человека, являются некультивируемыми [171]. В вагинальном биотопе преобладают облигатные и факультативные анаэробные микроорганизмы и существенно меньше представлены аэробные бактерии

в соотношении 5–10 : 1 [26, 53, 68, 132]. Большинство исследователей признают доминирующую роль Lactobacillus в вагинальном микробиоме [170]. Преобладание при этом Lactobacillus crispatus, Lactobacillus jensenii, Lactobacillus gasseri и Lactobacillus iners связывают с их преимуществом в конкурентной борьбе за питательную среду – продукты деполимеризации гликогена [179]. Их наличие зависит от уровня эстрогена, благодаря которому увеличивается объем влагалищного секрета, происходит утолщение эпителия влагалища и накопление гликогена, то есть создается среда, способствующая росту Lactobacillus [155]. P. Gajer и соавт. (2012) в своем исследовании смоделировали скорость изменения состояния вагинальной микробиоты в зависимости от менструального цикла и выяснили, что ее состав оказывается более стабильным при высоком уровне эстрогена [157]. Эту корреляцию подтвердили D. A. MacIntyre и соавт. (2015), R. Romero и соавт. (2014) при обследовании беременных женщин, у которых уровень эстрогена резко увеличивается за счет его синтеза плацентой, и показали, что вагинальный микробиом при беременности более стабилен и имеет более высокое относительное содержание лактобацилл, чем вне беременности. Это обеспечивает подавление роста патогенных микроорганизмов за счет поддержания низкой pH влагалищной среды [166, 185]. При этом установлено, что в составе вагинального микробиома у беременных женщин, как правило, доминируют Lactobacillus crispatus и Lactobacillus iners [195]. В результате многочисленных исследований состава микробиоты влагалища были разработаны современные препараты для коррекции вагинальной микрофлоры. Д. Л. Зорников (2017), A. E. Stapleton и соавт. (2011) доказали эффективность вагинальных и пероральных форм препаратов, содержащих Lactobacillus crispatus, для нормализации микрофлоры влагалища благодаря колонизации влагалища за счет транслокации из ампулы прямой кишки [48, 188]. G. Reid и соавт. (2003), G. Vujic и соавт. (2013) была продемонстрирована высокая эффективность перорального применения пробиотиков, содержащих два штамма лактобацилл: L. rhamnosus GR-1 и L. fermentum RC-14 [183, 194]. Пероральный способ введения пробиотиков повышает приверженность лечению у пациенток и, кроме того,

является физиологичным, потому что заселение влагалища микробиотой в онтогенезе происходит аналогичным образом и ампула прямой кишки является резервуаром не только для условно патогенной микрофлоры, способной вызывать инфекционную патологию репродуктивного тракта и мочевыводящих путей у женщины, но и для лактобацилл [182, 194]. Это подтвердили в своем исследовании L. Petricevic и соавт. (2014), выделив у 70 % пациентов-транссексуалов, прооперированных по смене пола с мужского на женский, один и тот же вид Lactobacillus из прямой кишки и влагалища, сформированного из кожи полового члена. При этом 61 % из них имели два и более одинаковых вида лактобактерий [180]. Подобно влагалищу, шейка матки также колонизирована разнообразной микрофлорой, которая состоит в среднем из шести культивируемых микробных видов, большинство из них в форме микроколоний. В микробиоте шейки, как и во влагалище, преобладают лактобациллы, коринеподобные бактерии, стафилококки и грамположительные анаэробные кокки, что препятствует внедрению патогенных возбудителей в ткани шейки матки [67, 132]. По мнению Т. Н. Савченко и соавт. (2012), именно нормальный микробиоценоз в сочетании с факторами локального иммунитета на уровне влагалища и шейки матки являются первой ступенью противоинфекционной защиты, которая или предупреждает, или ограничивает размножение микроорганизмов и препятствует их проникновению в верхние отделы половых путей [114].

Н. В. Башмакова и соавт. (2012) подтверждают, что подавляющее большинство инфекционных заболеваний влагалища и шейки матки – это варианты нарушения микроценоза, так как бактерии – представители нормальной микрофлоры влагалища – создают и поддерживают высокую колонизационную резистентность влагалищного биотопа, но иногда могут стать причиной воспалительных процессов урогенитального тракта [9].

J. M. Marrazzo и соавт. (2006) показали, что именно вследствие нарушения нормальной микробиоты влагалища и снижения количества H_2O_2-продуцирующих лактобактерий бактериальный вагиноз является фактором риска

возникновения цервицита [167]. S. Cauci и соавт. (2003), S. R. Hedges и соавт. (2006) и другие исследователи выявили более высокие концентрации провоспалительных цитокинов в вагинальной жидкости у женщин с бактериальным вагинозом по сравнению со здоровыми женщинами, что подтверждает высокий риск развития цервицита и эндометрита при таком невоспалительном, как принято считать, заболевании, как бактериальный вагиноз [149, 159]. Многие исследования подчеркивают роль бактериального вагиноза в развитии инфекций мочевыводящих путей [143, 189], увеличении риска инфицирования ВПЧ [197], вирусом простого герпеса 2-го типа [153], цитомегаловирусом [186], хламидийной инфекцией и гонореей [146, 199], ВИЧ-инфекцией [145, 175, 178], трихомонадной инфекцией [142].

Анализ, проведенный Е. Ф. Кира, показал, что постоянство, равно как и изменения, вагинальной микроэкосистемы зависят от многих факторов эндогенного и экзогенного происхождения. Сложная экосистема может быть нарушена воздействием различных комбинаций внутренних и внешних причин [53]. Эти данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Эндогенные и экзогенные факторы, влияющие на вагинальную экосистему (Кира Е. Ф., 2012) [53]

Эндогенные факторы	Факторы, связанные с образом жизни	Инфекционные факторы	Ятрогенные факторы
1	2	3	4
Гормональные изменения (перименопауза, постменопауза, беременность, лактация)	Контрацептивы: спермициды, негормональные, кольцо «НоваРинг» и т. д.	Сексуально-трансмиссивные инфекции: сифилис, герпес, гонорея, трихомоноз	Антибиотики. Антисептики. Антимикотики. Кортикоиды. Цитостатики. Иммуносупрессоры
Колебания гормонального уровня во время менструального цикла	Частые незащищенные половые сношения	Вагинальные инфекции: бактериальный вагиноз, вульвовагинальный микоз	Радиотерапия

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4
Сахарный диабет	Многочисленные половые партнеры	Тяжелые инфекционные заболевания (пневмония, ангина, сепсис, перитонит и др.)	Послеоперационные анатомические изменения
Иммуносупрессия (синдром приобретенного иммунодефицита)	Синтетическое нижнее белье		
Общие тяжелые болезни	Персональная гигиена, вагинальные души, спринцевания		
Стресс/ психологические факторы			
Идиопатические нарушения	Инородные тела во влагалище		

Микробные сообщества объединены в биопленки и представляют собой своеобразный барьер, обеспечивающий взаимодействие между макроорганизмом и внешней средой [68]. При бактериальном вагинозе, по данным A. Swidsinski и соавт. (2013), первичным колонизатором влагалища выступают Gardnerella vaginalis, составляя до 60–95 % массы биопленки и создавая условия для последующего роста анаэробных микроорганизмов, и до 40 % массы биопленки представлено Atopobium vaginae [190], которые, согласно последним исследованиям, ответственны за 80–90 % рецидивов бактериального вагиноза [55]. Причем образование биопленок отмечено не только в эпителии влагалища, но также в эндометрии и эпителии маточных труб, полости рта и кишечника [169, 190]. Как лактобактерии образуют протективные лактобациллярные биопленки, так и возбудители заболеваний, консервируясь в глубоких слоях биопленок, становятся причиной упорных рецидивов того или иного заболевания. Такой феномен устойчивости бактериальных пленок даже не к одному, а сразу к нескольким антибиотикам объясняется несколькими механизмами. Первый – это присутствие клеток-персистеров в поверхностных слоях биопленки, которые отсутствуют в планктонных культурах. За счет сильно замедленной метаболической активности клеток-персистеров антибиотики не только не могут им навредить, но даже стимулируют рост и развитие устойчивости

персистирующих клеток. Второй механизм – это барьер плотного внеклеточного матрикса из гликокаликса. Третьим механизмом является специальный эффлюксный насос, используемый бактериями для «выкачивания» попавших в них антимикробных средств. Кроме этого, существует горизонтальный перенос генов антибиотикорезистентности в биопленке, где бактерии располагаются довольно близко друг к другу, и феномен «чувства кворума», благодаря которому реализуются механизмы выживания бактерий [124]. Показано, что объединенные биопленкой сессильные, «оседлые» формы микроорганизмов способны длительно существовать в вагинальном биотопе в связи с 5-кратным повышением устойчивости к воздействию высоких концентраций пероксида водорода и 4–8-кратным – к действию молочной кислоты по сравнению с планктонными формами бактерий [38, 55]. Это обусловлено образованием разнородных областей в биопленках: периферические слои имеют более высокую аэрацию по сравнению с центральными частями, где образуется анаэробная микрониша. Адаптируясь к таким гетерогенным нишам, бактерии в биопленке образуют множество различных фенотипов с широким диапазоном метаболических и репликативных свойств [32]. В результате нарушается нормальный микробиоценоз на уровне влагалища и шейки матки и страдает первая линия противоинфекционной защиты.

Известно, что шейка матки – один из первых биологических барьеров, обеспечивающих защиту половой системы от внедрения патогенного агента. Это обеспечивается совокупностью таких анатомических и физиологических особенностей шейки матки, как наличие узкого цервикального канала и слизистой цервикальной пробки, содержащей секреторный IgA, лизоцим и другие бактерицидные вещества [26]. Протективные механизмы нарушаются в результате механических повреждений шейки при родах, абортах, инвазивных диагностических процедурах с формированием эктропиона, при котором инфекция беспрепятственно распространяется восходящим путем, и воспалительный процесс возникает прежде всего в экзо- и эндоцервиксе, а также в зоне стыка двух эпителиев [26, 27, 156]. Экзоцервикс представлен

многослойным плоским неороговевающим эпителием, состоящим из 4 слоев: базального, парабазального, промежуточного и поверхностного слоя [6, 43, 99]. Основная функция экзоцервикса – защитная, которую обеспечивают многочисленные филаменты цитокератина, выявляющиеся на поверхности клеток экзоцервикса, а также гранулы гликогена, формирующие влагалищный биотоп. Основная функция эндоцервикса – секреторная. Он представлен цилиндрическим эпителием, в состав которого входят преимущественно секреторные эпителиоциты, а также реснитчатые клетки, выполняющие транспортную функцию. Характерной особенностью цилиндрического эпителия является образование крипт [26, 99]. В зависимости от локализации поражения возбудителем воспалительный процесс развивается в экзо- и/или эндоцервиксе [26], а по особенностям клинико-морфологической картины заболевания различают острый и хронический процесс. Морфологические особенности цервицита зависят от степени выраженности патологических изменений в эпителиальном и стромальном компонентах шейки матки, от характера и длительности воспалительного процесса [109]. В основе патогенеза экзо- и эндоцервицита лежат три стадии воспаления: альтерация, экссудация и пролиферация. На стадии альтерации происходит повреждение и десквамация эпителия экзо- и эндоцервикса, обнажение базальной мембраны и повреждение железистых структур. Измененные железы начинают выделять обильный слизистый секрет в ответ на внедрение инфекционного агента. Процесс экссудации ведет к разрыхлению тканей, нарушению микроциркуляции, активации макрофагов, выделению гистиоцитов, плазматических клеток, лимфоцитов, фибробластов, выработке простагландинов, ферментов, изменению pH тканей. Пролиферация (образование клеток и их органоидов) способствует регенерации тканей. Процесс регенерации тканей может быть замедленным и сопровождаться образованием ретенционных кист. Если при этом в эпителии на уровне железы остается отверстие, через которое вытекает слизь, то формируются открытые железы [26, 109, 132]. В том случае, когда при активной регенерации происходит одновременное замедление процессов апоптоза

и клеточной дифференцировки, наблюдается накопление атипичных митозов в клетках многослойного плоского эпителия, что может способствовать развитию у пациенток с ПВИ цервикальных интраэпителиальных неоплазий и рака шейки матки [132]. Исследования О. В. Чигринец (2004) также доказали замедление процессов апоптоза и повышение уровня экспрессии маркеров пролиферации PCNA и Ki-67 при хроническом цервиците в сочетании с цервикальной интраэпителиальной неоплазией I степени, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией [136]. В связи с тем, что влагалище и шейка матки представляют единую анатомо-физиологическую и биологическую систему, воспалительные процессы, как правило, бывают общими в виде воспаления шейки матки и влагалища – цервицитов и вагинитов. Вагинит во многих случаях сопутствует цервициту. Особенно часто диагностируют хронический цервицит/вагинит, выявляя его у каждой третьей женщины с лейкореей [26, 109]. Воспалительные изменения при хроническом цервиците сопровождают дезорганизация структурных особенностей эпителия и стромы, полиморфизм клеточных элементов. Нарушения в структуре соединительной ткани неизбежно ведут к появлению дистрофических изменений в клетках многослойного плоского эпителия, таких как вакуолизация ядер и цитоплазмы и изменение ферментативных процессов, что в свою очередь способствует уменьшению и полному исчезновению гликогена в тканях. Происходит инфильтрация стромы клетками, сосуды расширяются и наполняются кровью. За счет пролиферации фиброзной ткани меняется рельеф поверхности шейки матки, она гипертрофируется. При этом наряду с дистрофическими процессами в эпителии экзоцервикса отмечают усиление пролиферации клеток, особенно парабазального слоя, а в зоне трансформации (ЗТ) – гиперплазию резервных клеток. Подобную морфологическую картину иногда ошибочно интерпретируют как CIN. При хроническом эндоцервиците складки слизистой оболочки цервикального канала утолщены, отечны, наблюдается их лимфоидно-гистиоцитарная инфильтрация с примесью плазмоцитов и лейкоцитов, сосуды полнокровны; заметно усиление секреторной активности в виде обилия слизи

с отторгшимися дистрофически измененными эпителиоцитами. За счет активного размножения камбиальных клеток соединительной ткани хронический цервицит характеризуется избыточным разрастанием соединительнотканных элементов в нижних слоях эндоцервикса [109, 132].

Хронический цервицит достаточно часто, в 25–48 % случаев, протекает бессимптомно и выявляется только при гинекологическом осмотре или микроскопическом исследовании отделяемого из цервикального канала. При этом выделения из половых путей, как правило, отсутствуют или могут быть незначительными. Иногда пациентку могут беспокоить дизурические явления, могут появляться кровянистые выделения, в том числе и после полового контакта [43, 44]. Некоторые авторы отмечают обострение симптомов хронического цервицита накануне или сразу после менструации [132]. Часто хронический цервицит сочетается с вагинитом. Клинически он сопровождается постоянными белями, кратковременным и неполным эффектом противовоспалительной терапии. Такие пациентки обращаются к разным врачам, неоднократно получают антибактериальную терапию, из-за чего спектр выявляемых возбудителей может изменяться, что затрудняет в свою очередь диагностику и лечение заболевания [109]. A. K. Bhirud, T. U. Bendale (2015), W. Mulu и соавт. (2015) считают, что наиболее часто клинической симптоматикой проявляются цервициты, ассоциированные с трихомонадой, кандидой, бактериальным вагинозом, а также цервициты смешанной этиологии (микст-инфекции) [147, 176]. Исследование А. А. Олиной (2009) показало, что большинство инфекционных заболеваний влагалища и шейки матки (55,4 %) носит смешанный характер и преобладают заболевания, вызванные условно патогенной микрофлорой (89,1 %), при этом возможно существование до восьми вариантов вагинального биотопа с различной клинической картиной: кандиданосительство, бактериальный вагиноз, неспецифический вульвовагинит, острый вульвовагинальный кандидоз, хронический вульвовагинальный кандидоз, бактериальный вагиноз с кандидозом, неспецифический вульвовагинит с кандидозом, неспецифический вульвовагинит с бактериальным вагинозом [89].

Таким образом, хронический цервицит является сочетанным и полиэтиологичным заболеванием, что обусловливает разнообразие клинической картины от бессимптомного течения до яркой клинической симптоматики и вызывает необходимость дальнейшего поиска оптимальных методов диагностики для выявления ведущего инфекционного агента с целью осуществления индивидуального терапевтического подхода.

1.3. Методы диагностики хронического цервицита

На современном этапе диагностика хронического цервицита не представляет сложности благодаря наличию лабораторных и инструментальных методов исследования [26].

При гинекологическом осмотре выделения, как правило, бывают умеренными или незначительными, отечность шейки матки не выражена, гиперемия слизистой оболочки либо отсутствует, либо имеет очаговый характер. При затяжном течении может наблюдаться уплотнение и утолщение шейки матки [78, 122]. Исходом продуктивного (пролиферативного) воспаления может быть образование полипов и остроконечных кондилом. Разрастание железистого эпителия и стромы слизистой оболочки приводит к образованию множества мелких сосочков или более крупных образований – полипов, что наблюдается при длительном хроническом воспалении [99].

Микроскопическое исследование отделяемого из цервикального канала является необходимым методом в диагностике хронического цервицита. Этот метод позволяет оценить степень воспалительного процесса (лейкоцитарную реакцию), состояние микрофлоры (число лактобацилл и коккобациллярной флоры), выявить трихомонады, внутриклеточные диплококки, элементы грибов [26, 112], но не позволяет идентифицировать ряд этиологически значимых условно патогенных бактерий [102].

Бактериологическое исследование является более информативным методом выявления условно патогенных микроорганизмов и позволяет установить видовой состав аэробных, факультативно-анаэробных и некоторых облигатно-анаэробных бактерий, степень обсемененности содержимого влагалища, дает представление о чувствительности выявленных микроорганизмов к антибиотикам [9, 26].

Широко распространена pH-метрия вагинального содержимого для оценки микроэкологии влагалища с помощью лакмусовых индикаторов как быстрый, объективный, простой, безопасный и эффективный метод дифференциальной диагностики инфекций нижних отделов женских половых путей. Доказано, например, что повышение pH во влагалище типично для бактериального вагиноза и нехарактерно для хламидиоза [54].

Для окончательной верификации возбудителя используются молекулярно-биологические методы диагностики, основанные на обнаружении частиц дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) возбудителя (полимеразная и лигазная цепная реакция – ПЦР и ЛЦР, дот-тест, саузерн-блот-гибридизация, система гибридной ловушки – Digene Hybrid Capture System и др.), которые широко применяются для диагностики заболеваний, передаваемых половым путем, для количественной оценки состояния биоценоза влагалища [77, 102, 122, 154, 161].

Цитологический метод позволяет оценить структуру клеток, характер и уровень их повреждения, а также эффективность лечения в динамике. При хроническом воспалении преобладают лимфоидные элементы, клетки плазматического и фибробластического рядов, гистиоциты. При продуктивном (пролиферативном) воспалении образуются очаговые и диффузные полиморфноклеточные или круглоклеточные (лимфоцитарно-моноцитарные), макрофагальные, эпителиоидноклеточные, гигантоклеточные, плазмоклеточные и другие инфильтраты [99]. Цитологическое исследование позволяет диагностировать в 40 % случаев хламидии, кандиды, трихомонады, цитомегаловирусы, в 50 % – вирус простого герпеса, папилломавирусную инфекцию [43].

Для постановки диагноза хламидийной инфекции достаточно обнаружить одно типичное цитоплазматическое включение (специфическая вакуоль округло-серповидной формы около ядра, заполненная мелкими розоватыми или сиреневатыми частицами). Такими же внутриплазматическими вакуолями могут проявляться микоплазмы (M. hominis) и уреаплазмы (Ur. urealiticum).

При генитальном кандидозе обнаруживают почкующиеся дрожжевые клетки, споры, псевдомицелий и мицелий гриба. При трихомонадной инфекции на грязном фоне из большого числа клеточных обломков, множества лейкоцитов, обильной коккобациллярной флоры обнаруживают трихомонады различной формы (округлой, овальной, грушевидной, полигональной) и размеров (5–30 мкм), встречаются жгутиковые формы.

Для вируса герпеса (Herpes simplex II) характерны специфические многоядерные клетки, в которых ядра плотно прилегают друг к другу и образуют «фасетки».

Для папилломавирусной инфекции специфичны койлоциты, представляющие собой клетки промежуточного слоя с укрупненными ядрами, неровной мембраной и гиперхромией, цитоплазмой с характерной обширной околоядерной зоной просветления за счет дистрофических изменений и некроза клеточных органелл, увеличенным ядерно-цитоплазматическим соотношением. К комплексу признаков при папилломавирусной инфекции можно также отнести клетки с признаками пара- и гиперкератоза.

Специфическая картина в цитологических препаратах в виде выявления так называемых «ключевых» клеток наблюдается и при бактериальном вагинозе: обильная разнообразная полиморфная палочковая и кокковая микрофлора, располагающаяся на клетках плоского эпителия или скапливающаяся около них, незначительное количество или полное отсутствие лактобактерий, отсутствие лейкоцитов [99, 138].

Неоспорима роль цитологического исследования в диагностике дисплазий шейки матки [43], несмотря на ограничение диагностической эффективности метода от 46 до 98 %: чувствительность составляет 28–78 %, специфичность – 77–

98% [110]. Внедрение скрининговых программ и разработка оптимальной стратегии цервикального скрининга является первостепенной задачей мирового масштаба в предотвращении заболеваемости и смертности от рака шейки матки [141, 174, 187, 192].

В настоящее время применяется как традиционная, так и жидкостная цитология. Преимуществами жидкостной цитологии являются возможность распределения клеток равномерным монослоем за счет отсутствия экссудата и крови, сокращение времени просмотра в результате уменьшения площади приготовленного препарата, возможность проведения вспомогательных тестов или окрашивания препаратов по разным методикам с использованием одного контейнера с материалом. Жидкостная цитология не заменяет традиционный метод приготовления препаратов, а дополняет его, так как может применяться в сочетании с традиционным методом [138, 144]. Для трактовки результатов цитологического исследования внедрена терминологическая система Бетесда, 2001 (Terminology Bethesda System – TBS), которая призвана обеспечить взаимопонимание клинициста и цитолога [110]. При позитивном в отношении поражения результате цитологии показано проведение кольпоскопического исследования.

Кольпоскопическая картина при хроническом цервиците достаточно неспецифична: она определяется локальной дистрофией многослойного плоского эпителия, появлением очагов гиперкератоза, участков ацетобелого эпителия с нежной мозаикой и пунктацией, йоднегативным окрашиванием. При диффузном воспалении во время проведения пробы Шиллера может наблюдаться распространенная крапчатость [6, 8, 19, 81, 110]. За счет неадекватной реакции на тесты может быть манифестация признаков плоскоклеточного интраэпителиального поражения без его наличия. Аномальная кольпоскопическая картина диктует проведение гистологического исследования. При морфологическом подтверждении диагноза хронический цервицит в случае его длительной неэффективной противовоспалительной терапии возможно проведение деструктивного лечения [110].

Гистологический метод остается «золотым стандартом» в диагностике патологии шейки матки, несмотря на такие особенности, как невозможность частого проведения, высокая стоимость, зависимость результата от точности забора материала. В амбулаторной практике материал для гистологического исследования получают путем прицельной биопсии (под контролем кольпоскопа), кюретажа, эксцизии шейки матки. В настоящее время новым высокоэффективным методом является широкополосная радиоволновая хирургия, которая позволяет полностью контролировать размер иссекаемого участка, оказывает минимальное воздействие как на поврежденный участок, не мешая патоморфологическому исследованию, так и на окружающие ткани, ускоряя репаративные процессы без формирования грубой рубцовой ткани [14, 106]. Гистологический метод дает возможность получить информацию о структуре и клеточном составе не только эпителия, но и о структуре и клеточных элементах подлежащей стромы, о наличии повреждения базальной мембраны при опухолевом процессе.

Определение иммунологических показателей цервикального секрета, показателей местного и системного иммунитета может подтвердить диагноз хронического цервицита. В исследовании А. Ю. Савочкиной (2006) описана разработанная на основе анализа иммунологических показателей периферической крови и цервикальной слизи математическая модель, которая позволяет с высокой точностью поставить диагноз хронического цервицита и хронического цервицита в сочетании с эндометритом [113]. Изучение иммунологических показателей цервикальной слизи женщин с хроническим цервицитом, ассоциированным с папилломавирусной инфекцией, проведено в исследованиях О. С. Абрамовских и соавт. (2010), И. И. Долгушина, В. Ф. Долгушиной, Л. Ф. Телешевой (2010) [2, 40].

Ультразвуковое исследование позволяет оценить размер и структуру шейки матки, состояние эндоцервикса, наличие в нем каких-либо включений. Благодаря наличию цветного доплеровского картирования современные ультразвуковые аппараты позволяют оценить состояние регионарного кровотока шейки матки, который имеет различные показатели, специфичные для хронического воспаления

или неопластического процесса. Кроме того, ультразвуковое исследование необходимо для исключения сопутствующей гинекологической патологии.

Таким образом, диагностика хронического цервицита в большинстве случаев не вызывает затруднений. На современном этапе персонализированной медицины отдается предпочтение комплексной диагностике для выявления этиологического фактора в каждом конкретном случае.

1.4. Методы лечения хронического цервицита

В большинстве случаев комплексное лечение хронического цервицита заключается в проведении антибактериальной терапии с учетом выявленных возбудителей заболевания, восстановлении биоценоза нижних отделов генитального тракта, а при наличии патологически измененного эпителия шейки матки – его деструкции.

Лечение урогенитальных инфекций назначается согласно существующим клиническим рекомендациям [21, 35, 123].

Препаратами выбора для лечения хламидийной инфекции и инфекции, вызванной Mycoplasma genitalium, являются антибактериальные препараты тетрациклинового ряда и макролиды, альтернативные – фторхинолоны.

Для лечения гонококковой инфекции показаны препараты цефалоспоринов, а также спектиномицин.

Препаратом выбора для лечения сифилиса является бензилпенициллин. Также могут применяться тетрациклины, макролиды, цефалоспорины.

Препаратами выбора в терапии трихомонадной инфекции являются препараты группы нитроимидазолов в виде системной и местной терапии.

Для лечения вульвовагинального кандидоза рекомендованы препараты из группы азолов и полиеновые антимикотики.

Рекомендуемые препараты для лечения бактериального вагиноза – препараты группы нитроимидазолов и клиндамицин в виде системных и местных форм, а также антисептические препараты. Причем за основу лечения бактериального вагиноза принимается двухэтапный способ лечения: 1-й этап – эрадикация БВ-ассоциированных микроорганизмов из влагалища и восстановление оптимальной среды вагинального биотопа с достижением уровня pH < 4,5; 2-й этап предусматривает восстановление достаточного количества лактобактерий путем использования пробиотиков.

Для лечения неспецифических вагинитов/цервицитов также применяется двухэтапное лечение: 1-й этап – комбинированный препарат или местный антисептик; 2-й этап – препарат лактобактерий.

Таким образом, существующие рекомендации для лечения урогенитальных инфекционных воспалительных заболеваний нижнего отдела генитального тракта женщин обязательно включают применение антибактериальных препаратов. Смешанная этиология инфекционных заболеваний в акушерстве и гинекологии, появление устойчивых штаммов микроорганизмов приводят к резкому снижению эффективности антибактериальных препаратов первого ряда выбора [193]. Антибактериальная терапия может явиться причиной развития дисбактериоза, что вызывает необходимость включения в рекомендованные схемы лечения препаратов для нормализации микробиоценоза. Это подтверждает исследование G. Reid (2017) совместно со скандинавскими коллегами, которые доказали, что простой 7-дневный курс амоксициллина при лечении инфекций мочевыводящих путей требует не менее 6-недельного периода восстановления вагинальной микробиоты [184]. Антибиотики, снижая колонизационную резистентность влагалища и кишечника, увеличивают проницаемость слизистой оболочки, способствуя тем самым проникновению условно патогенных микроорганизмов в кровяное русло, внутренние органы, развитию вторичного очага инфекции и аллергизации организма. Это может явиться причиной рецидивов вследствие незавершенного и неполноценного лечения. При этом эффективность терапии антибиотиками составляет только около 60 %. По данным разных авторов,

эффективность различных методов лечения хронического цервицита варьирует в широких пределах – от 50 до 94 %, при этом частота рецидивов высока и составляет 20–30 % [12, 18, 41, 92, 173].

В 2014 году Всемирной организацией здравоохранения был опубликован доклад «О глобальном наблюдении за устойчивостью к противомикробным препаратам», в котором эксперты с большой тревогой сообщили о надвигающейся «постантибиотиковой эре», связанной с резистентностью микроорганизмов к антибиотикам. В связи с этим Всемирная организация здравоохранения разработала Глобальный план действий по борьбе с антимикробной резистентностью, который был принят на 68-й сессии Всемирной Ассамблеи здравоохранения (май 2015 года), и одним из его стратегических направлений было направление по оптимизации использования противомикробных препаратов [36]. Резерв при этом может быть найден в группе неспецифических воспалительных заболеваний.

Лечение хронического цервицита и папилломавирусной инфекции, несмотря на широкий арсенал лекарственных средств и деструктивных методов терапии (криогенное воздействие, химическая коагуляция, электрохирургическое воздействие, воздействие высокоинтенсивным лазером, фотодинамическая терапия), продолжает оставаться достаточно трудной задачей, и единый стандарт лечения на сегодняшний день отсутствует [1, 101, 111, 115, 118].

Существующий терапевтический метод при патологии шейки матки – противовоспалительное лечение с последующей деструкцией очага поражения – нередко сопровождается различными осложнениями и рецидивами. При наличии хронического воспаления после деструкции шейки матки наблюдается более затяжное течение процесса эпителизации, что приводит к развитию эндометриоза шейки матки, формированию множественных кист, рубцовых изменений экзоцервикса и стриктуры цервикального канала, последующим акушерским осложнениям [122, 162].

В последнее время в связи с ростом частоты развития аллергических реакций, дисбактериоза и возникновением резистентных штаммов

микроорганизмов при антибактериальной терапии ведется поиск новых методов лечения, позволяющих избежать этих осложнений [57]. Актуальность данной проблемы диктует необходимость внедрения в практику альтернативных методов лечения.

1.5. Предпосылки использования низкочастотного ультразвука в медицине, и в частности в гинекологии

Ультразвуковые колебания – это механические колебания частиц в твердой, жидкой и газообразной средах с диапазоном частот выше 16 кГц, обладающие определенной энергией и распространяющиеся в виде попеременных сжатий и растяжений [103, 104]. Ультразвуковые колебания подразделяются на низкочастотные (от 16 до 80 кГц) и высокочастотные (более 80 кГц). Высокочастотный ультразвук применяют в медицине для визуализации внутренних органов (2–10 МГц). В диапазоне низких частот работают ультразвуковые медицинские аппараты для санации очага инфекции, обработки раневой поверхности и деструкции тканей [104].

Исследование по воздействию ультразвука на живой организм имеет длительную историю. В 1917 году во Франции Ланжевен наблюдал гибель рыб при испытании сонаров, в 1926 и 1927 годах в США Вудс и Лумис исследовали разрушающее действие ультразвука на клетки и ткани рыб и лягушек, в 1938 году в Германии Цейс первым исследовал воздействие ультразвука на глаз. Появление терапии с помощью фокусированного ультразвука с локализованной точкой разрушения без повреждения промежуточных тканей связывают с именами Линна и соавт., Уолла и соавт., братьев Фрай, Ока и соавт. В 1956 году в СССР А. К. Буров и Г. Д. Андреевская использовали несколько менее интенсивный нефокусированный ультразвук для воздействия на злокачественные опухоли и обнаружили повышенный иммунный отклик организма [20]. В 1975 году

коллективом ученых МВТУ им. Н. Э. Баумана был предложен метод применения низкочастотного ультразвука в жидкой среде для лечения гнойно-воспалительных заболеваний. В 2003 году М. Р. Бэйли и соавт. был отмечен выраженный бактерицидный, некролитический эффект, ускорение окислительно-восстановительных процессов, усиление фагоцитоза, стимуляция регенераторного процесса в озвучиваемых тканях с использованием растворов антибиотика или антисептика, подвергшихся воздействию ультразвуковых колебаний [31, 103].

Биологические эффекты низкочастотного ультразвука основаны на его физико-химических эффектах:

- кавитация – процесс, запускаемый искусственной генерацией ультразвука низкой частоты, в результате чего создается переменное давление в жидкой среде, приводящее к образованию в месте разрежения жидкой среды микрополостей – кавитационных пузырьков. Такие полости образуются в жидкости при наличии в ней множества микроскопических пузырьков воздуха – «зародышевых центров кавитации». Кавитационные пузырьки существуют недолго, и под влиянием давления окружающей среды образовавшиеся полости схлопываются, что сопровождается резкими гидравлическими ударами. На поверхностях кавитационных пузырьков в результате больших напряжений образуются электрические заряды, вызывающие ионизацию среды. В результате расщепления молекул воды на H^+ и OH^- появляются перекись водорода и свободные радикалы H^+ и OH^-, которые вступают в окислительно-восстановительные реакции, а в результате изменений концентрации молекул и ионов в среде вокруг клеточных мембран происходит активная диффузия веществ из внеклеточной среды в клетку;

- кавитационное барботирование – это процесс пропускания кавитационных пузырьков, перемещающихся в пространстве с большой скоростью, через слой жидкости, возникающий особенно легко на границе двух различных по акустической плотности сред;

- фрагментация – дробление, дезинтеграция мягких (в частности, некротических) тканей и перевод их в коллоидное состояние за счет прямого

контакта наконечника с тканью, вибрации жидкости, волн повышенного и отрицательного давления, эффекта кавитации;

- тепловой эффект – возникает за счет превращения энергии механических колебаний в тепловую энергию (генерация эндогенного тепла) при контактном воздействии ультразвукового наконечника на ткань. На малой мощности это вызывает расширение сосудов микроциркуляторного русла, на большой мощности – коагуляцию тканей [56, 103, 104].

Таким образом, изменения, наблюдаемые в озвучиваемой среде, обусловлены как непосредственно прямым действием ультразвука (кавитация, акустический поток, переменное движение частиц), так и вторичным эффектом (биохимические, тепловые и другие процессы). Возникающий сложный комплекс физико-химических и биологических процессов в тканях обусловливает биологические эффекты воздействия ультразвука [56, 103, 104, 134].

Выраженный бактерицидный эффект – основной эффект низкочастотного ультразвука. Это объясняется воздействием кавитационных пузырьков на клеточную стенку микроорганизмов с ее тепловым и механическим повреждением, а также активацией свободнорадикального окисления, деполяризацией и изменением проницаемости клеточных мембран бактерий в результате ультразвуковой кавитации.

Фонофоретический эффект обусловлен процессом активной диффузии через мембраны из внеклеточной среды в клетку в результате разницы концентраций молекул и ионов, что позволяет осуществлять введение лекарственных веществ в глубину тканей. Дополнительно механическое воздействие ультразвуковой кавитации, способствующее разбиванию бактериальных пленок, созданных из патогенных и условно патогенных микроорганизмов, улучшает поступление лекарственных средств к тканям.

Эффект деструкции тканей применяется при некрэктомии, базируется на эффекте механического некролиза, дезинтеграции и инактивации молекул протеаз за счет процесса кавитации и характеризуется щадящим характером и минимальной травматизацией здоровых тканей. Способность отраженных

ультразвуковых волн накладываться друг на друга и снова отражаться, проникая в глубокие участки и полости, позволяет очищать стенки ран самой сложной конфигурации.

Воздействие на микроциркуляцию обусловлено расширением кровеносных сосудов за счет теплового эффекта «микромассажа» и увеличением регионарного кровотока в 2–3 раза, инициацией благоприятных изменений в адвентиции сосудов, увеличением продукции оксида азота эндотелиальными клетками в очаге ишемии.

Противовоспалительный эффект объясняется подавлением роста микроорганизмов, механическим очищением раны, улучшением микроциркуляции.

Стимуляция процесса регенерации наблюдается в связи с активацией синтеза протеинов фибробластами и факторов роста макрофагами, при активации синтеза коллагена способствует более упорядоченному расположению коллагеновых волокон.

Иммуностимулирующий эффект обусловлен воздействием низкочастотного ультразвука на раневое содержимое за счет разрушения клеточных элементов раневого отделяемого, выделения и резорбции факторов-стимуляторов хемотаксиса и фагоцитоза. Считают, что ультразвуковая кавитация модифицирует конформацию белковых молекул мембран нейтрофилов клеток-эффекторов воспалительной реакции организма человека клетками, которые играют важнейшую роль в поддержании иммунного гомеостаза, наиболее активно воспринимают данный вид воздействий, что приводит к изменению метаболических процессов и, как следствие, функциональной активности нейтрофила с выработкой таких биологически активных медиаторов, как бактерицидные пептиды – дефенсины [23].

На сегодняшний день ультразвуковая кавитация является одним из наиболее востребованных физиотерапевтических методов в медицине. Она широко и успешно применяется в хирургии, комбустиологии, оториноларингологии, дерматовенерологии, стоматологии, акушерстве и гинекологии. Для лечебной

кавитации применяют следующие растворы: водный раствор хлоргексидина 0,05 %; водный раствор фурацилина 0,02 %; раствор хлорида натрия 0,09 %; другие антисептики и/или антибиотики, иммуномодуляторы в 0,9 % растворе хлорида натрия (диоксидин, мирамистин, перекись водорода, димексид и др.) [31, 103].

В практике оториноларингологов ультразвуковая кавитация с лекарственными растворами используется при лечении острой и хронической патологии лимфоидной ткани глоточного кольца Вальдеера, а также слизистых оболочек полости носа, полости рта и глотки. Профилактическое значение ультразвукового орошения (УЗО) нёбных миндалин при хроническом тонзиллите в стадию ремиссии доказано в диссертационной работе К. В. Зыряновой (2007) [49]. А. Ю. Лазарева (2010) рекомендует УЗО в качестве предоперационной подготовки при лечении полипозных риносинуситов [72]. И. Е. Коленова (2008) отмечает, что сочетанное воздействие низкочастотного ультразвука и струйного орошения слизистых оболочек полости носа и носоглотки позволяет сократить количество рецидивов при хроническом аденоидите в 2–3 раза, достичь хороших результатов при лечении рецидивирующих наружных диффузных отитов бактериальной и грибковой этиологии [62]. В. В. Педдер и соавт. (2013) доказали экспериментально синергизм бактерицидного эффекта при сочетанном применении низкочастотного ультразвука и озон/NO-газовой смеси. При этом в результате воздействия только низкочастотного ультразвука в течение 10 секунд отмечено уменьшение числа выросших колоний E. coli в 100 раз, P. aeruginosa – в 100 раз, Staph. aureus – в 20 раз, C. albicans – в 100 раз [94].

Бактерицидный, некролитический, репаративный эффекты ультразвуковой кавитации используются в современной хирургии для лечения гнойно-некротических процессов [45]. Исследование А. Г. Макарочкина и соавт. (2011) продемонстрировало эффективность низкочастотного ультразвукового воздействия при санации сальниковой сумки у больных с панкреонекрозом, которое позволило ускорить выполнение некрсеквестрэктомии, сократить сроки использования режима программированных санаций, избежать таких тяжелых

осложнений, как панкреатические и дигестивные свищи и аррозивные кровотечения [56]. Е. К. Салахов и А. П. Власов (2014) доказали эффективность программной видеолапароскопической санации брюшной полости с применением низкочастотного ультразвука при распространенных формах перитонита в качестве альтернативы открытым лаважам и санациям брюшной полости благодаря выраженному бактерицидному и бактериостатическому эффекту с минимальным повреждающим воздействием на ткани [116]. И. В. Чмырев и соавт. (2011) применяют ультразвуковую обработку ожоговых ран, язв, пролежней и отморожений, что способствует оптимизации течения раневого процесса, сокращению сроков подготовки к аутодермопластике на (7 ± 2,4) сут., сокращению сроков лечения ожогов IIIа–IIIб степени на 10–14 дней [137]. Elroy P. Weledji и Pius Fokam (2014) включают низкочастотную ультразвуковую терапию в программу лечения инфекционных осложнений диабетической стопы [198].

Низкочастотный ультразвук (НЧУЗ) нашел свое применение и в стоматологии: исследование В. В. Гилязевой и О. В. Захаровой (2015) выявило повышение эффективности оперативно-восстановительного лечения кариеса дентина благодаря озвучиванию дентина кариозной полости ультразвуком с использованием 15 % раствора димефосфона [25].

Актуальность низкочастотного ультразвука в дерматовенерологии доказали О. А. Гизингер, О. И. Летяева (2014), используя ультразвуковые кавитационные воздействия для модуляции иммунных реакций с целью повышения эффективности лечения урогенитальных микст-инфекций. Для этого пациенткам с хроническим урогенитальным микоплазмозом и вульвовагинальным кандидозом базисную этиотропную терапию (джозамицин, дифлюкан) дополняли орошением шейки матки ультраозвученным физиологическим раствором, что позволило добиться клинического выздоровления и эрадикации уреамикоплазм в 99 % случаев по сравнению с 90 % в группе только базисной терапии [24, 74]. Т. А. Зиганшина в своем исследовании (2012) обосновала возможность совместного применения низкочастотной кавитации и цитокинотерапии (препарат «Ронколейкин») в комплексных схемах лечения воспалительных заболеваний

нижнего отдела репродуктивного тракта женщин, ассоциированных с генитальными микоплазмами, при котором эрадикация возбудителя зарегистрирована у 98 % пациенток, тогда как эффективность только цитокинотерапии составила 92 %, только низкочастотного ультразвука – 94 %, только базисного лечения – 88 % [23, 47].

В акушерстве и гинекологии кавитация низкочастотным ультразвуком применяется широко [104]. Е. Ю. Глухов, А. М. Богданова, Е. Н. Козырева (2014, 2015) применяли орошение полости матки кавитированными растворами хлоргексидина и иммуномодулятора на фоне стандартной терапии при лечении пациенток с бесплодием и гипоплазией эндометрия, обусловленной хроническим эндометритом, и получили полную гистологически подтвержденную излеченность хронического эндометрита и увеличение темпа прироста эндометрия на 52 % [29, 30]. В исследованиях Н. В. Башмаковой, О. А. Мелкозеровой, Д. В. Погорелко, М. А. Чистякова (2014, 2016) проведено кавитационное орошение полости матки физиологическим раствором на 3-й день после прерывания неразвивающейся беременности с целью морфологического и функционального восстановления эндометрия. Эффективность метода при этом составила 66,7 %, что было значительно выше, чем в контрольной группе пациенток с хроническим эндометритом и неразвивающейся беременностью в анамнезе, в которой эффективность была только 54,5 %. Антибактериальную терапию при этом проводили только в случае выявленного в диагностически значимом титре возбудителя [11, 98]. В другом исследовании Н. В. Башмакова и соавт. (2012) показали, что при использовании метода кавитационного орошения полости матки физиологическим раствором в количестве 5 процедур у женщин с регрессирующей беременностью также происходит снижение содержания во влагалище таких облигатных анаэробных микроорганизмов, как Gardnerella vaginalis, Prevotella bivia, Porphyromonas, Eubacterium, Sneathia, Leptotrihia, Fusobacterium, Peptostreptococcus [10]. Д. Ч. Гурбангельдиева в своем исследовании (2015) также применяла орошение полости матки кавитированным низкочастотным ультразвуком физиологическим раствором в сочетании

со специфической иммуномодулирующей терапией в качестве реабилитации после неразвивающейся беременности и получила полную эпителизацию эндометрия, отсутствие воспалительных явлений в строме, выраженную экспрессию рецепторов к эстрогену во всех ядрах эпителиоцитов желез после двух курсов реабилитационной терапии [33]. Т. В. Узлова, И. И. Киприянова и соавт. в своих исследованиях (2013) впервые обосновали целесообразность применения НЧУЗ в раннем послеродовом периоде с целью профилактики гнойно-септических заболеваний. Была доказана эффективность трех ежедневных процедур терапии НЧУЗ через сутки после родов как в сочетании с дистиллированной водой, так и в сочетании с раствором хлоргексидина биглюконата, при этом эффективность оказалась сопоставима с антибактериальной профилактикой гнойно-септических инфекций [51, 52, 131, 140]. Т. А. Обоскалова, И. Н. Кононова, Е. С. Ворошилина (2013) применили интравагинальное введение кавитированного раствора «Имунофана» в комплексном лечении цервикальных интраэпителиальных неоплазий, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией, в качестве предварительного этапа перед деструктивным методом [88].

Таким образом, существующие многочисленные теоретические, экспериментальные и клинические исследования доказывают, что на сегодняшний день ультразвуковая кавитация действительно является одним из наиболее востребованных физиотерапевтических методов в медицине. Эффект вмешательства с позиций доказательной медицины в настоящее время окончательно устанавливается только в рандомизированных клинических испытаниях. Но на этапе разработки проблемы, при наличии исследований низкого уровня доказательности, когортное исследование позволяет в ходе наблюдения с большой точностью оценить вмешивающийся фактор, модификаторы эффекта и силу связи между воздействием и исходами.

Ультразвуковое орошение шейки матки и влагалища широко внедряется в амбулаторную практику благодаря универсальности, простоте выполнения, экономичности. Разработано много современных методик комплексного лечения

хронического цервицита с включением НЧУЗ в базисную терапию. Однако еще недостаточно исследований, показывающих, что ультразвуковая кавитация имеет полное право претендовать на роль монотерапевтического средства лечения хронического цервицита в надвигающейся «постантибиотиковой эре», связанной с резистентностью микроорганизмов к антибиотикам и с глобальной проблемой «болезни XXI века» – лекарственной аллергией.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Исследование выполнено на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (заведующая кафедрой профессор, д. м. н. В. Ф. Долгушина) – Клинике ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (главный врач Е. В. Климова). Лабораторные исследования проведены на базе клинической, бактериологической лабораторий Клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, лаборатории ПЦР-диагностики медицинского центра «Кемма», бактериологической лаборатории кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (заведующий кафедрой академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, д. м. н., профессор И. И. Долгушин). Морфогистологические исследования проведены на базе патологоанатомического отделения Клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (заведующая отделением О. В. Подобед).

Для достижения поставленной цели исследования и решения поставленных задач на базе женской консультации Клиники ЮУГМУ было проведено двухэтапное исследование 140 пациенток репродуктивного возраста в возрасте 19–44 лет за период 2014–2016 годов. Результаты исследования были внесены в электронную базу данных.

Критерием включения у всех пациенток явился репродуктивный возраст (19–44 года) и наличие хронического цервицита по данным комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования.

Критерии исключения: беременность, острые воспалительные заболевания нижнего и верхнего этажей половых путей, соматические заболевания в стадии обострения или декомпенсации, наличие CIN, ВИЧ-инфекция, присутствие облигатно патогенных возбудителей инфекций, передающихся половым путем (Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis, Neisseria gonorrhoea, Mycoplasma

genitalium, Treponema pallidum), бактериальный вагиноз. Дополнительным критерием исключения для пациенток основной группы была терапия системными или местными антимикробными или антимикотическими препаратами в период лечения и за 1 месяц до него либо иммуномодулирующими препаратами в период лечения и за 6 месяцев до него.

На первом этапе для изучения противомикробной активности кавитированной низкочастотным ультразвуком дистиллированной воды в отношении микрофлоры нижнего отдела генитального тракта пациенток с хроническим цервицитом нами было проведено описательное исследование с анализом динамики лабораторных показателей у 15 пациенток.

На втором этапе было проведено когортное исследование с проспективной когортой, в котором 125 пациенток с хроническим цервицитом в зависимости от применяемого метода лечения были распределены в две группы, в каждой из которых была выделена подгруппа пациенток с ВПЧ-ассоциированным хроническим цервицитом. Эффективность лечения в группах была оценена после завершения курса лечения и в течение последующего года.

Группа 1 – лекарственная терапия хронического цервицита (группа сравнения – 60 пациенток):

- 1А – двухэтапная лекарственная терапия хронического неспецифического цервицита (n = 20);

- 1Б – лекарственная терапия хронического цервицита, ассоциированного с папилломавирусной инфекцией (n = 40).

Лекарственная терапия проводилась согласно Национальному руководству по гинекологии, разработанному и рекомендованному Российским обществом акушеров-гинекологов и Ассоциацией медицинских обществ по качеству (2009).

Группа 2 – терапия кавитированной низкочастотным ультразвуком дистиллированной водой (основная группа – 65 пациенток):

- 2А – хронический неспецифический цервицит (n = 20);

- 2Б – хронический цервицит, ассоциированный с папилломавирусной инфекцией (n = 45).

Дизайн второго этапа исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн второго этапа исследования

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клинико-лабораторные методы исследования

Микроскопическое исследование

Препараты содержимого нижней трети цервикального канала и заднего свода влагалища традиционно окрашивали метиленовым синим и по Романовскому – Гимзе. При оценке микроскопической картины учитывали

количество и тип эпителиальных клеток, количество лейкоцитов, характер микрофлоры.

Классификацию микробиоценоза влагалища по результатам микроскопического исследования на нормоценоз, промежуточный тип, дисбиоз и вагинит проводили согласно рекомендациям Е. Ф. Кира (2001) [53].

Цитологическое исследование

Получение материала для цитологического исследования с экзоцервикса и эндоцервикса производилось при помощи цервикальной щетки Cytobrush. После выведения в зеркалах шейку матки аккуратно очищали ватным тампоном. Сначала проводился забор материала с экзоцервикса. Материал с эндоцервикса получали одним круговым вращением на 180° введенной в наружный зев шейки матки цервикальной щетки. Полученный материал наносили тонким ровным слоем на маркированное предметное стекло. Мазки окрашивались традиционно по методу Романовского (азур-эозиновая смесь) в модификации Паппенгейма.

Для оценки мазков использовалась терминологическая система, разработанная в г. Бетесда (США) в 1998 году (Terminology Bethesda System – TBS), в которую вносилось несколько изменений (1991, 2001, 2012, 2014 годы) [99, 138, 172].

Бактериологическое исследование

Для оценки количественного и качественного состава микрофлоры цервикального отделяемого после предварительного удаления слизистой пробки забор материала производили с помощью стерильного ватного тампона, который вводили в цервикальный канал на 1,0–1,5 см, осторожно вращали по часовой стрелке на 360° и извлекали, не допуская контакта со стенкой влагалища. Тампон помещали в стерильную пробирку с транспортной средой Amies с углем («Жеджианг Гонгдонг Медикал Технолоджи Ко. Лтд.», Китай) и сразу же

отправляли в бактериологическую лабораторию Клиники ЮУГМУ (в комплекте стерильный ватный тампон для взятия материала и пробирка с транспортной средой).

В бактериологической лаборатории посев проводили на серию питательных сред для определения различных групп микроорганизмов: 5% кровяной агар на основе бруцеллезного агара с добавлением витаминных ростовых факторов (для выделения анаэробов), элективный солевой агар (для выделения стафилококков), среду Эндо (для выделения грамотрицательных бактерий), хромогенную среду (для выделения стрептококков группы В фирмы Himedia, Индия), среду Сабуро (для выделения грибов). Для культивирования анаэробов использовали анаэростаты фирмы OXOID (Великобритания).

Количество выделенных микроорганизмов оценивали по плотности роста на секторах чашки с агаром.

Посевы инкубировали при температуре 37 °С в течение 24–48 часов, просматривали ежедневно. Чашки с 5% кровяным агаром инкубировали в условиях с повышенным содержанием углекислого газа (5–10 %).

При появлении роста на питательных средах проводили подсчет колоний различной морфологии, учитывая их соотношение, проводили видовую идентификацию микроорганизмов и определяли их чувствительность к антибактериальным препаратам. Отрицательный результат исследования выдавали при отсутствии роста на всех питательных средах в течение 48–72 часов.

Количественное определение микробной обсемененности заднего свода влагалища проводилось в бактериологической лаборатории на кафедре микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (лицензия № ФС-99-01-006101 от 31.03.2009 на осуществление медицинской деятельности, санитарно-эпидемиологическое заключение № 74.50.14.000.М.000017.01.10 от 13.01.2010 на осуществление деятельности, связанной с использованием возбудителей инфекционных заболеваний ПБА III–IV группы патогенности).

Первичный посев исследуемого материала и дальнейшая идентификация выделенных микроорганизмов производились согласно приказу Министерства здравоохранения СССР от 22.04.1985 № 535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений», также были использованы современные бактериологические технологии.

Для первичного посева использовали коммерческие питательные среды: хромогенный агар UTI (SIFIN, Германия).

Посев материала из заднего свода влагалища проводили полуколичественным методом «тампон-петля», затем в течение 2 часов доставляли в лабораторию, где инкубировали в течение 24–48 часов при температуре 37 °C.

После инкубации оценивали культуральные свойства выросших колоний, морфологические и тинкториальные свойства микроорганизмов, предварительно окрашенных по методу Грама.

Идентификация проводилась в соответствии с паспортом коммерческой питательной среды: хромогенный агар UTI (SIFIN, Германия).

Молекулярно-биологические методы (полимеразная цепная реакция)

Для оценки микробиоценоза влагалища методом ПЦР в реальном времени (real-time PCR) использовали набор реагентов «Фемофлор-16» (ООО «НПО ДНК-Технология», Москва, регистрационное удостоверение № ФСР 2010/08810, инструкция по применению набора реагентов для исследования биоценоза урогенитального тракта у женщин методом ПЦР в режиме реального времени Фемофлор), который выявляет 25 показателей, включая 23 группы микроорганизмов, контроль взятия материала и общую бактериальную массу.

Материал для исследования получали из задне-бокового свода влагалища. С помощью одноразового урогенитального ДНК-зонда делали соскоб со слизистой влагалища, предварительно освобожденной от избытка выделений, и помещали биоматериал в пробирку 1,5 мл «Эппендорф» с 500 мкл транспортной среды (стерильный физиологический раствор). Материал доставлялся в лабораторию в условиях соблюдения принципов холодовой цепи. После прохождения амплификации по показателю индикаторного цикла программно рассчитывается количество общей бактериальной массы, лактобацилл и каждого из условно патогенных микроорганизмов. По их соотношению можно судить о состоянии микробиоценоза.

Для оценки видов биоценоза использовалась классификация, предложенная Е. С. Ворошилиной [22, 66, 130], согласно которой биоценоз влагалища подразделялся на абсолютный и относительный нормоценоз, умеренный (аэробный или анаэробный) и выраженный (аэробный, анаэробный или смешанный) дисбиоз на основании соотношения долей лактобактерий и условно патогенной микрофлоры.

Кроме определения варианта микробиоценоза, оценивали и количество отдельных групп условно патогенных микроорганизмов.

Выявление других инфекционных агентов – абсолютных патогенов (Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium, вирус папилломы человека 14 генотипов, цитомегаловирус, вирус простого герпеса, вирус Эпштейна – Барр, трихомонада) производилось с использованием метода ПЦР в реальном времени, который позволяет определить в исследуемом материале наличие специфического участка ДНК, характерного для искомого микроорганизма, и многократно размножить его.

Материал для исследования получали путем соскоба эпителиальных клеток со слизистой цервикального канала с помощью стерильного урогенитального зонда, помещали в 1,5 мл пробирку типа «Эппендорф», содержащую 500 мкл транспортной среды, герметично закрывали и доставляли в лабораторию, соблюдая все принципы транспортировки. В ходе исследования использовался

комплект оборудования, закрепленный за данной методикой. Организация технического процесса постановки ПЦР соответствовала требованиям основного документа, регламентирующего работу ПЦР-лаборатории: МУ 1.3.2569-09 Организация работы лабораторий, использующих методы амплификации нуклеиновых кислот при работе с материалом, содержащим микроорганизмы I–IV групп патогенности.

В качестве метода для выявления клинически значимой концентрации ВПЧ и его типирования по генотипам использовался метод ПЦР в режиме реального времени, тест-система «АмлиСенс ВПЧ ВКР скрин-титр-FL» (инструкция утверждена приказом Росздравнадзора от 04.05.2008 № 3382-Пр108). Определяемые генотипы: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68-й генотипы. Количественное определение проводилось абсолютным типом анализа, при котором после прохождения амплификации автоматически рассчитывается количество копий ДНК вируса в образце, единица измерения – логарифм (lg) (копий/образец). При обнаружении менее 3 lg ДНК ВПЧ вирусная нагрузка считается клинически малозначимой, 3–5 lg – клинически значимой, более 5 lg – клинически значимой, повышенной.

2.2.2. Инструментальные методы исследования

Расширенная кольпоскопия

Каждой пациентке проводилось кольпоскопическое исследование с использованием кольпоскопа SCANER МК-200 (регистрационное удостоверение ФС № 2006/2464) с осветителем на основе сверхъярких светодиодов (LED-технологии), с цифровой видеосистемой и программным обеспечением MEDVISOR, с возможностью изменения кратности увеличения 4, 6, 10, 16, 25.

Оценка и верификация кольпоскопических картин осуществлялась согласно классификации кольпоскопических терминов, предложенной Номенклатурным Комитетом Международной Федерации по кольпоскопии и патологии шейки матки (International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy – IFCPC), которая была одобрена на 14-м Всемирном конгрессе IFCPC в июле 2011 года в г. Рио-де-Жанейро. Результаты были зафиксированы в протоколе кольпоскопического исследования.

После обнажения шейки матки с помощью гинекологического зеркала Куско пучок света направлялся во влагалище. Объектив устанавливался на таких высоте и расстоянии от влагалищной части шейки матки, на которых достигалось четкое изображение. Шейка матки осторожно очищалась компактным сухим ватным тампоном во избежание нарушения целостности эпителия. На этом этапе проводился тщательный осмотр всей поверхности шейки матки, особое внимание уделялось месту и характеру стыка плоского и цилиндрического эпителиев, сосудистому рисунку, рельефу. Для более детальной оценки сосудистого рисунка использовался зеленый фильтр. После этого последовательно проводились проба с 3% раствором уксусной кислоты и проба Шиллера с 3% раствором Люголя. Завершалось кольпоскопическое исследование осмотром влагалища и вульвы [6, 8, 19, 64, 81].

Кольпоскопический диагноз ставился по Международной классификации кольпоскопических терминов (Рио-де-Жанейро, 2011) [110].

Биопсия шейки матки

Точечная или эксцизионная биопсия шейки матки с последующим гистологическим исследованием материала проводилась радиоволновым методом с помощью аппарата «Фотек» после предварительной расширенной кольпоскопии.

Под ягодицу устанавливался пассивный электрод. С соблюдением правил асептики и антисептики под контролем кольпоскопа под местной анестезией 10%

аэрозолем «Лидокаин» в режиме «резание без коагуляции» на мощности 60–70 Вт получали биоптат шейки матки при помощи радиоволновой петли, соответствующей очагу поражения. Глубина и объем ткани для биопсии определялись индивидуально в зависимости от формы и характера патологического процесса, но не менее 5–6 мм. По показаниям с целью гемостаза применяли аргоноплазменную коагуляцию в режиме «спрей» или электрод-шарик в режиме «коагуляция». Материал фиксировался в растворе формалина сразу после забора и направлялся на гистологическое исследование [59, 134].

2.3. Метод лечения

Пациенткам основной группы проводилось орошение шейки матки и влагалища кавитированной низкочастотным ультразвуком дистиллированной водой (получен патент на изобретение РФ № 2623449 «Способ лечения цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой степени и/или папилломавирусной инфекции и гинекологическое зеркало для его осуществления»). С этой целью использовался аппарат аэрозольной терапии сочетанного воздействия струйным мелкодисперсным орошением и ультразвуковой кавитацией УЗОЛ-01-«Ч» («Кавитар»), ТУ 9444-004-21542662-01. Применение данного аппарата рекомендовано Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. Выдано регистрационное удостоверение № ФСР 2010/09177 от 09.11.2010, приказ № 10365-Пр/10. Внешний вид аппарата «Кавитар» представлен на рисунке 2.



Рисунок 2 – Внешний вид аппарата «Кавитар»

Устройство и технические характеристики

Аппарат состоит из следующих элементов: блока управления, содержащего ультразвуковой воздушный компрессор и блок питания с автоматической поддержкой резонансной частоты ультразвуковых колебаний воздушного компрессора и оросителя. Электронный блок управления включает в себя: корпус, три электронные платы, переднюю панель с элементами управления, заднюю панель с сетевым разъемом, ультразвуковой компрессор, вибрационный компрессор, запорный клапан, ресивер.

Ороситель состоит из ультразвукового пьезоэлектрического вибратора, закрепленного в ручке пистолетного типа, бачка для лечебного раствора и соединительного жгута. Пьезоэлектрический вибратор обеспечивает преобразование переменного напряжения ультразвуковой частоты, формируемого электросхемой, в низкочастотные ультразвуковые механические колебания деталей оросителя.

Электронагреватель состоит из основания, стакана нагревателя, кожуха и соединительного жгута; автоматически поддерживает температуру лечебного раствора в пределах 38–40 °С.

В конструкции аппарата предусмотрена регулировка амплитуды акустических колебаний ультразвукового вибратора и давления струи лечебного раствора (таблица 2).

Таблица 2 – Характеристики аппарата «Кавитар»

Параметр	Значение
Частота ультразвуковых колебаний, кГц	29
Амплитуда колебаний, мкм	5–25
Габаритные размеры аппарата, мм	400 × 400 × 300
Масса, кг, не более	5
Объем заправочного бачка, мл	125
Напряжение питающей сети, В	220
Потребляемая мощность, ВА	35
Условия эксплуатации: - температура окружающего воздуха, °С - относительная влажность воздуха при Т = +20 °С - атмосферное давление, мм рт. ст.	 20 ± 10 80 % 750 ± 800

Воздух, нагнетаемый компрессором, вытесняет лекарственный раствор в наконечник оросителя. Запорный клапан обеспечивает постоянное давление в ресивере, который безынерционно подает раствор в ороситель. Раствор, проходя через осевой канал колеблющегося наконечника вибратора, подается на инфицированную поверхность в виде струи (веера струй) с расстояния от 20 до 200 мм. При этом в растворе под воздействием колебаний наконечника возникают низкочастотные ультразвуковые колебания, вызывающие кавитацию.

Для проведения процедуры с использованием низкочастотного ультразвука необходимо следующее оборудование и инструменты:

- низкочастотный ультразвуковой аппарат «Кавитар»;
- стерильный раствор дистиллированной воды для кавитации;

 емкости для дезинфекции инструментария;

 оборудование для стерилизации;

 гинекологическое кресло (желательно с регулируемой высотой);

 гинекологический инструментарий: оригинальное гинекологическое зеркало (рисунок 3).



Рисунок 3 – Оригинальное гинекологическое зеркало

На рисунке 3 представлено гинекологическое зеркало, выполненное из нержавеющей стали, содержащее шарнирно соединенные между собой и выполненные из четырех узких замкнутых U-образной относительно входного отверстия зеркала формы продольных элементов верхнюю и нижнюю бранши, рукоятку с кремальерой для фиксации положения браншей, имеющее аспирационный канал в виде полого цилиндрического стержня вдоль центральной продольной оси нижней бранши.

Способ лечения заключается в одновременном воздействии на слизистую оболочку влагалища и шейки матки струйного мелкодисперсного орошения дистиллированной водой с температурой 38–40 °С и ультразвуковой кавитации на частоте 29 кГц с амплитудой колебаний 5–25 мкм в количестве 5 сеансов ежедневно (допускался перерыв 1–2 дня) по 3 мин при помощи аппарата «Кавитар».

Предлагаемая методика орошения шейки матки и влагалища кавитированной низкочастотным ультразвуком дистиллированной водой является технически простой манипуляцией. В процессе проведения процедуры отмечена хорошая переносимость пациентками, побочных реакций и осложнений не зафиксировано. Немаловажным является отсутствие аллергических реакций и противопоказаний для грудного вскармливания.

2.4. Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 19. Для проверки статистических гипотез о виде распределения количественных данных был применен критерий Шапиро – Уилка (так как объем выборок меньше 50). В зависимости от типа распределения количественные (интервальные) и порядковые (ординальные) показатели обрабатывались с использованием методов описательной статистики и были представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентили, P_{25} и P_{75}), в отдельных случаях рассчитывалось среднее арифметическое значение и его стандартная ошибка ($M \pm m$), доверительный интервал для среднего (95 % ДИ) или среднее арифметическое значение и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). Значимость различий по количественным и порядковым данным для двух независимых групп оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Анализ

динамики соответствующих показателей в каждой группе проводили с помощью парного критерия Уилкоксона. С целью выявления эффективности лечения рассчитывался относительный риск (ОР) и 95 % доверительный интервал для него.

Для номинальных признаков указывали абсолютное значение и относительную частоту в процентах, проверку статистических гипотез проводили при помощи критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2). Точный критерий Фишера использовали для двумерных (прямоугольных) таблиц в том случае, если хотя бы в одной ячейке таблицы ожидаемых частот значение было меньше или равно 5. При сравнении бинарных номинальных данных в двух зависимых выборках применяли критерий МакНемара. Если значение p было меньше 0,001, то p указывали в формате $p < 0{,}001$. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости 0,05 [28, 80, 86, 97, 133].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Изучение влияния кавитированной низкочастотным ультразвуком дистиллированной воды на микрофлору генитального тракта пациенток с хроническим цервицитом

На первом этапе диссертационного исследования с целью изучения противомикробной активности кавитированной низкочастотным ультразвуком дистиллированной воды в отношении микрофлоры шейки матки и влагалища нами было проведено описательное исследование, в которое были включены 15 пациенток репродуктивного возраста с диагнозом хронический цервицит.

Возраст пациенток варьировал от 23 до 44 лет (Me = 28,0; P_{25} = 26,0; P_{75} = 34,0). Большинство пациенток имели высшее образование (53,3 %, n = 8), были трудоустроены (86,7 %, n = 13), состояли в зарегистрированном браке (73,3 %, n = 11), не имели никотиновой зависимости (93,3 %, n = 14).

Медиана возраста менархе составила 12 лет (P_{25} = 12,0; P_{75} = 14,0) с интервалом: минимум 11 лет, максимум 15 лет. Медиана возраста начала половой жизни составила 17 лет (P_{25} = 16,0; P_{75} = 20,0) с интервалом: минимум 14 лет, максимум 22 года. Большинство пациенток имели по одному половому партнеру за год (Me = 1; P_{25} = 1; P_{75} = 1) с максимумом 2. Количество половых партнеров за весь период половой жизни варьировало от 1 до 6 (Me = 3; P_{25} = 1; P_{75} = 4). Среди методов контрацепции преобладал барьерный метод с использованием презерватива (46,7 %, n = 7). Подавляющее большинство пациенток имели в анамнезе беременности (93,3 %, n = 14): роды были у 86,7 % пациенток (Me = 1; P_{25} = 1; P_{75} = 2; максимум 2), хирургические аборты – у 20,0 % (Me = 0; P_{25} = 0; P_{75} = 0,75; максимум 1), самопроизвольные аборты – у 33,3 % (Me = 0; P_{25} = 0; P_{75} = 1; максимум 1). На момент лечения 1 пациентка (6,7 %) кормила ребенка грудью.

У всех пациенток хронический цервицит был подтвержден гистологически. При этом с одинаковой частотой в 20,0 % случаев (n = 3) был выявлен слабоактивный и умеренно активный цервицит, в 60,0 % случаев (n = 9) хронический цервицит имел высокую степень активности.

Всем пациенткам было проведено орошение шейки матки и влагалища кавитированной низкочастотным ультразвуком дистиллированной водой в количестве 5 сеансов ежедневно (допускался перерыв 1–2 дня) по 3 мин в фолликулярную фазу менструального цикла при помощи аппарата «Кавитар» и оригинального вагинального зеркала. Для расчета количества процедур и длительности сеанса мы ориентировались на результаты исследования И. И. Киприяновой (2013), в котором было выявлено снижение степени бактериальной обсемененности слизистой оболочки влагалища и шейки матки родильниц в первые трое суток послеродового периода с 10^{11}–10^{8} до 10^{4}–10^{3} КОЕ/мл после трех процедур орошения кавитированной низкочастотным ультразвуком дистиллированной водой длительностью 3 минуты [52].

Частота предъявляемых пациентками жалоб составила 60,0 % (9 случаев). При этом 53,3 % составляли жалобы на выделения (бели) из влагалища, 6,7 % – на диспареунию. После лечения частота жалоб достоверно уменьшилась (**p = 0,016**) до 13,3 % (2 случая) – на сохраняющиеся бели из влагалища. Динамика частоты предъявления жалоб пациентками представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Динамика частоты предъявления жалоб пациентками (n = 15)

Наличие жалоб	До лечения		После лечения	
	Абс.	%	Абс.	%
Есть жалобы	9	60,0	2	13,3
Нет жалоб	6	40,0	13	86,7
Уровень значимости, p	**p = 0,016**			

Перед орошением и через 1 месяц после него (в фолликулярную фазу следующего менструального цикла) нами было проведено микроскопическое

и бактериологическое исследование содержимого цервикального канала и заднего свода влагалища. При микроскопическом исследовании было отмечено достоверное снижение количества лейкоцитов и во влагалище, и в цервикальном канале (**p < 0,05**). Сравнительная характеристика динамики количества лейкоцитов при микроскопическом исследовании содержимого цервикального канала и заднего свода влагалища представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Сравнительная характеристика динамики количества лейкоцитов при микроскопическом исследовании содержимого цервикального канала и заднего свода влагалища обследуемых пациенток (n = 15)

В Me [P_{25}–P_{75}]

Показатель	До орошения	После орошения	Уровень значимости, p
Количество лейкоцитов в цервикальном канале	40,0 [25,0–60,0]	20,0 [10,0–30,0]	**p = 0,017**
Количество лейкоцитов во влагалище	30,0 [15,0–60,0]	10,0 [10,0–20,0]	**p = 0,007**

При бактериологическом исследовании содержимого цервикального канала перед проведением ультразвуковой кавитации возбудитель был выявлен у большинства пациенток (93,3 %, n = 14), у 1/3 пациенток присутствовали ассоциации микроорганизмов. Среди выявленных микроорганизмов преобладали Staphylococcus epidermidis и Enterococcus faecalis (по 35,7 %), Streptococcus agalactiae и Gardnerella vaginalis (по 21,4 %). После орошения наблюдалось достоверное снижение степени бактериальной обсемененности эпителия цервикального канала на 73,3 % (**p = 0,001**), при этом статистически значимо уменьшилась частота обнаружения Enterococcus faecalis (**p = 0,042**) и Staphylococcus epidermidis (**p = 0,038**). Динамика результатов бактериологического исследования содержимого цервикального канала до и после орошения представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Результаты бактериологического исследования содержимого цервикального канала обследуемых пациенток в динамике (n = 15)

Показатель	Исходный уровень		После орошения	
	Абс.	%	Абс.	%
Выявлен рост микрофлоры, КОЕ/мл	14	93,3	3	20,0
Уровень значимости, p	**p = 0,001**			

Микроорганизм	Исходный уровень, абс. (%)	После орошения, абс. (%)	Исходный уровень, lg, КОЕ/мл (M ± m)	После орошения, lg, КОЕ/мл (M ± m)	Уровень значимости, p
Enterococcus faecalis	5 (35,7 %)	2 (14,3 %)	4,80 ± 0,37	4,00 ± 0,00	**p = 0,042**
Staphylococcus epidermidis	5 (35,7 %)	0 (0)	3,60 ± 0,25	0,00 ± 0,00	**p = 0,038**
Streptococcus agalactiae	3 (21,4 %)	0 (0)	5,50 ± 0,29	0,00 ± 0,00	p = 0,063
Gardnerella vaginalis	3 (21,4 %)	1 (7,1 %)	5,33 ± 0,67	4,00 ± 0,00	p = 0,102
Escherichia coli	2 (14,3 %)	0 (0)	4,50 ± 0,50	0,00 ± 0,00	p = 0,180

Кроме этого, всем пациенткам был проведен посев содержимого заднего свода влагалища на хромогенный агар UTI (SIFIN, Германия) с последующей идентификацией и количественным анализом показателей до и через 1 месяц после ультразвуковой кавитации. При этом отмечено достоверное снижение (**p = 0,006**) культивируемых форм микроорганизмов во влагалище после УЗО на 66,7 %: до орошения рост микрофлоры был выявлен у 13 пациенток (86,7 %), через 1 месяц после орошения – у 3 пациенток (20,0 %) (рисунок 4).

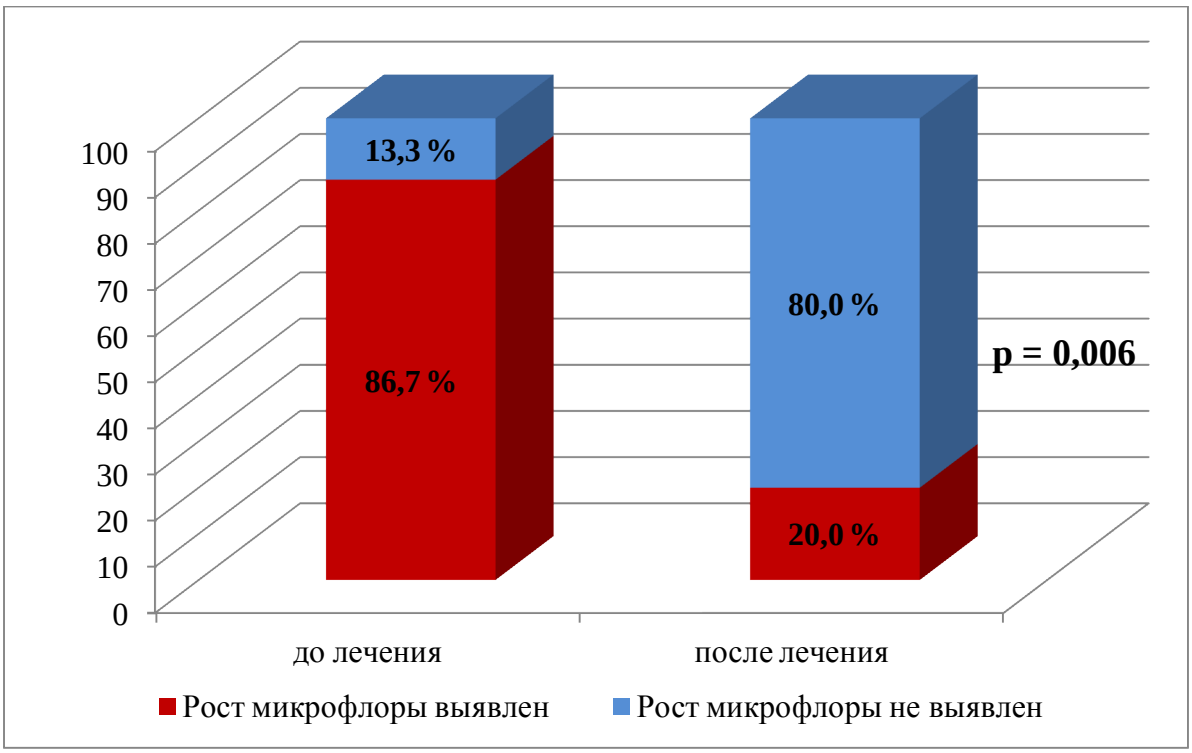


Рисунок 4 – Динамика роста условно патогенных микроорганизмов при бактериологическом исследовании содержимого заднего свода влагалища, хромогенный агар UTI (SIFIN, Германия) (n = 15)

Среди выявленной во влагалище условно патогенной флоры до орошения культивировались Enterococcus faecalis, Staphylococcus epidermidis (как и в цервикальном канале), а также Corynebacterium spp., Proteus mirabilis, реже высевались Escherichia coli, Micrococcus spp., Citrobacter spp. После орошения влагалища кавитированной дистиллированной водой наблюдалось значительное снижение частоты выделения и степени бактериальной обсемененности влагалища Enterococcus faecalis и отсутствие роста Corynebacterium spp., Escherichia coli, Micrococcus spp., Citrobacter spp. Динамика микробиологических показателей содержимого заднего свода влагалища представлена в таблице 6.

Таблица 6 – Динамика микробиологических показателей содержимого заднего свода влагалища обследуемых пациенток (n = 15), хромогенный агар UTI (SIFIN, Германия)

Микроорганизм	Исходный уровень, абс. (%)	После орошения, абс. (%)	Исходный уровень, lg, КОЕ/мл (M ± m)	После орошения, lg, КОЕ/мл (M ± m)	Уровень значимости, p
Enterococcus faecalis	6 (46,2 %)	2 (15,4 %)	5,00 ± 0,58	2,67 ± 1,33	**p = 0,041**
Staphylococcus epidermidis	4 (30,8 %)	1 (7,7 %)	4,67 ± 0,67	1,33 ± 1,33	p = 0,102
Escherichia coli	1 (7,7 %)	0 (0)	6,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	p = 0,317
Corynebacterium spp.	6 (46,2 %)	0 (0)	4,33 ± 0,49	0,00 ± 0,00	**p = 0,027**
Proteus mirabilis	3 (23,1 %)	1 (7,7 %)	5,33 ± 0,67	3,00 ± 0,00	p = 0,109
Micrococcus spp.	1 (7,7 %)	0 (0)	4,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	p = 0,317
Citrobacter spp.	1 (7,7 %)	0 (0)	5,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	p = 0,317

Количество лактобактерий в заднем своде влагалища у обследуемых пациенток при оценке методом ПЦР в режиме реального времени (медиана, ГЭ/мл, P_{25}–P_{75}) до УЗО составило 5,1 [3,8–6,0], после орошения – 5,4 [4,7–6,1] (p = 0,555).

Таким образом, в результате проведенного исследования обнаружено, что орошение кавитированной низкочастотным ультразвуком дистиллированной водой снижает степень бактериальной обсемененности слизистой оболочки влагалища и цервикального канала условно патогенной флорой, не влияя при этом на количество лактобактерий во влагалище и уменьшая клинические проявления воспалительной реакции, что позволяет использовать данный метод в лечении инфекционной патологии нижнего отдела генитального тракта женщин.

3.2. Оценка эффективности двухэтапной лекарственной терапии хронического неспецифического цервицита

Для оценки эффективности двухэтапной лекарственной терапии хронического неспецифического цервицита в группе 1А была проведена местная двухэтапная терапия препаратом комбинированного действия, на 2-м этапе использовался препарат лактобактерий.

Возраст пациенток варьировал в диапазоне от 23 до 40 лет (Me = 29,0; P_{25} = 26,0; P_{75} = 35,0). Большинство пациенток имели высшее образование (75,0 %, n = 15), были трудоустроены (80,0 %, n = 16), состояли в зарегистрированном браке (85,0 %, n = 17). Все пациентки не имели никотиновой зависимости (100 %, n = 20).

Медиана возраста менархе составила 13 лет (P_{25} = 12,0; P_{75} = 14,0) с интервалом: минимум 12 лет, максимум 15 лет. Медиана возраста начала половой жизни составила 19 лет (P_{25} = 17,0; P_{75} = 20,0) с интервалом: минимум 15 лет, максимум 28 лет. Большинство пациенток имели по одному половому партнеру за год (Me = 1; P_{25} = 1; P_{75} = 1) с максимумом 2. Количество половых партнеров за весь период половой жизни варьировало от 1 до 10 (Me = 2; P_{25} = 1; P_{75} = 2). Преобладала барьерная контрацепция с использованием презерватива (80,0 %, n = 16), присутствовала гормональная (15,0 %, n = 3) и внутриматочная (5,0 %, n = 1) контрацепция. Подавляющее большинство пациенток имели беременности в анамнезе (85,0 %, n = 17): роды были у 85,0 % (Me = 1; P_{25} = 1; P_{75} = 1; максимум 3), хирургические аборты – у 25,0 % (Me = 0; P_{25} = 0; P_{75} = 0,75; максимум 5), самопроизвольные аборты – у 15,0 % (Me = 0; P_{25} = 0; P_{75} = 0; максимум 1). На момент лечения 3 пациентки (15,0 %) кормили ребенка грудью.

Частота предъявляемых пациентками жалоб составила 35,0 % (7 случаев), что подтверждает данные литературы о частом бессимптомном течении хронического цервицита [43, 44]. При этом 25,0 % составляли жалобы на выделения (бели) из влагалища, 5,0 % – на диспареунию, 5,0 % – на зуд и жжение во влагалище. После лечения частота жалоб уменьшилась до 15,0 %

(3 случая). Частота жалоб на бели из влагалища уменьшилась до 5,0 %, а жалобы на зуд, жжение во влагалище и диспареунию сохранились на прежнем уровне – по 5,0 %. Динамика частоты предъявления жалоб пациентками группы 1А представлена в таблице 7.

Таблица 7 – Динамика частоты предъявления жалоб пациентками группы 1А (n = 20)

Наличие жалоб	До лечения		После лечения	
	Абс.	%	Абс.	%
Есть жалобы	7	35,0	3	15,0
Нет жалоб	13	65,0	17	85,0
Уровень значимости, p	p = 0,219			

Из представленной таблицы видно, что эффективность двухэтапной лекарственной терапии хронического неспецифического цервицита составила 57,1 %.

Гинекологический осмотр перед лечением выявил признаки воспаления в виде гиперемии слизистой шейки матки, в ряде случаев в сочетании с гиперемией эпителия влагалища у 18 женщин (90,0 %), наличие патологических выделений из цервикального канала, на стенках влагалища – у 19 женщин (95,0 %). При этом диагноз сопутствующего вагинита выставлен у 13 пациенток (65,0 %). Контрольный гинекологический осмотр после лечения выявил статистически значимую положительную динамику. Гиперемия эпителия шейки матки, влагалища сохранилась лишь в 6 случаях (30,0 %), эффективность терапии составила 67,7 %. Патологические выделения из цервикального канала, влагалища после лечения были выявлены в 10 случаях (50,0 %), эффективность терапии составила 47,4 %. Сравнительная характеристика динамики симптомов воспаления при гинекологическом осмотре до и после лечения представлена в таблице 8.

Таблица 8 – Сравнительная характеристика динамики симптомов воспаления на основании гинекологического осмотра до и после лечения пациенток группы 1А (n = 20)

Симптомы воспаления	До лечения		После лечения		Уровень значимости, p
	Абс.	%	Абс.	%	
Гиперемия слизистой шейки матки, влагалища	18	90,0	6	30,0	**p < 0,001**
Выделения из цервикального канала, влагалища	19	95,0	10	50,0	**p = 0,004**

При цитологическом исследовании соскоба с экзоцервикса и эндоцервикса у всех пациенток в 100 % случаев (n = 20) была картина, негативная в отношении интраэпителиальных поражений и малигнизации (NILM) согласно терминологической системе Бетесда.

При кольпоскопическом исследовании преобладали явления воспаления – другие кольпоскопические картины согласно классификации Рио-де-Жанейро от 2011 года: 9 случаев (45,0 %). Аномальная кольпоскопическая картина в виде поражения I степени (нежные ацетобелый эпителий, мозаика, пунктация) была выявлена в 6 случаях (30,0 %), неспецифические признаки в виде йоднегативных участков – в 5 случаях (25,0 %). Нормальные кольпоскопические картины зафиксированы не были.

Через 3 месяца после лечения всем пациенткам была проведена расширенная кольпоскопия в динамике, которая выявила статистически значимое уменьшение количества аномальных кольпоскопических картин (**p = 0,001**). Сравнительная характеристика результатов кольпоскопического исследования представлена в таблице 9.

Таблица 9 – Результаты расширенной кольпоскопии в динамике у пациенток группы 1А (n = 20)

Заключение кольпоскопии	До лечения		После лечения	
	Абс.	%	Абс.	%
Тип зоны трансформации (ЗТ)				
ЗТ I типа, эктопия шейки матки	9	45,0	9	45,0
ЗТ II типа	10	50,0	10	50,0
ЗТ III типа	1	5,0	1	5,0
Уровень значимости, p	p = 1,000			
Кольпоскопическая картина (КСК)				
Нормальная КСК	0	0	11	55,0
Аномальная КСК – неспецифические признаки	5	25,0	0	0
Аномальная КСК – поражение I степени	6	30,0	1	5,0
Аномальная КСК – поражение II степени	0	0	0	0
Другие кольпоскопические картины	9	45,0	8	40,0
Уровень значимости, p	**p = 0,001**			

У всех пациенток морфологически был выявлен хронический цервицит в стадии активности воспалительного процесса (материал получен в результате точечной биопсии или эксцизии шейки матки). Результаты гистологического исследования представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Результаты гистологического исследования биоптата шейки матки пациенток группы 1А (n = 20)

Результат гистологии	Абс.	%
Хронический цервицит	20	100
- слабоактивный	3	15,0
- умеренно активный	7	35,0
- высокоактивный	10	50,0

Таким образом, у пациенток с хроническим изолированным цервицитом чаще встречался хронический цервицит умеренной и высокой степени активности воспалительного процесса (85,0 %, n = 17).

При цитологическом исследовании соскоба с экзоцервикса и эндоцервикса через 6 месяцев после лечения у всех пациенток в 100 % случаев (n = 20) цитологическая картина соответствовала NILM.

На основании данных расширенной кольпоскопии (РКС) в 1 случае (5,0 %) была проведена повторная биопсия шейки матки – был выявлен хронический цервицит умеренной степени активности.

При оценке результатов микроскопического исследования нативного мазка до и после двухэтапной лекарственной терапии выявлено статистически значимое (**p < 0,05**) уменьшение количества лейкоцитов (на 50,0 %) как основного показателя воспалительного процесса (таблица 11).

Таблица 11 – Сравнительная характеристика динамики количества лейкоцитов по данным микроскопического обследования пациенток группы 1А (n = 20)

В Me [P_{25}–P_{75}]

Показатель	До лечения	После лечения	Уровень значимости, p
Количество лейкоцитов в цервикальном канале	40,0 [30,0–60,0]	20,0 [10,0–30,0]	**p = 0,005**
Количество лейкоцитов во влагалище	40,0 [30,0–57,5]	20,0 [10,0–37,5]	**p = 0,009**

При сравнительной оценке микробиоценоза влагалища (по классификации Е. Ф. Кира, 2001 [53]) до лечения у 80,0 % пациенток (n = 16) были выявлены воспалительные изменения, после лечения – у 30,0 % (n = 6). Сравнительная характеристика динамики микробиоценоза влагалища у пациенток группы 1А представлена в таблице 12.

Таблица 12 – Сравнительная характеристика динамики микробиоценоза влагалища у пациенток группы 1А (n = 20)

Тип микробиоценоза	До лечения		После лечения	
	Абс.	%	Абс.	%
Нормоценоз	0	0	2	10,0
Промежуточный тип	3	15,0	10	50,0
Дисбиоз влагалища	1	5,0	2	10,0
Вагинит (воспалительный тип мазка)	16	80,0	6	30,0
Уровень значимости, p	**p = 0,006**			

Таким образом, после лечения в 50,0 % случаев была отмечена положительная динамика, но восстановление до нормоценоза наблюдалось только у 10,0 % пациенток. В 45,0 % случаев потребовалось повторное лечение в связи с отсутствием эффекта от двухэтапной лекарственной терапии.

При бактериологическом исследовании содержимого цервикального канала до начала лечения рост условно патогенной микрофлоры был выявлен у большинства пациенток (80,0 %, n = 16), у 6 (37,5 %) пациенток присутствовала смешанная флора (два и более микроорганизма). Среди обнаруженных представителей условно патогенной микрофлоры встречались S. agalactiae, S. epidermidis, E. faecalis, E. coli. В микст-инфекциях также присутствовали G. vaginalis и C. albicans. После лечения в 50,0 % случаев отмечена положительная динамика – отсутствие роста условно патогенной микрофлоры. Сравнительная характеристика динамики обнаружения условно патогенной микрофлоры при бактериологическом исследовании содержимого цервикального канала пациенток группы 1А до и после двухэтапной лекарственной терапии представлена в таблице 13 и на рисунке 5.

Таблица 13 – Динамика обнаружения условно патогенной микрофлоры при бактериологическом исследовании содержимого цервикального канала пациенток группы 1А (n = 20)

Показатель	До лечения		После лечения	
	Абс.	%	Абс.	%
Выявлен рост микрофлоры, КОЕ/мл	16	80,0	6	30,0
Уровень значимости, p	**p = 0,002**			

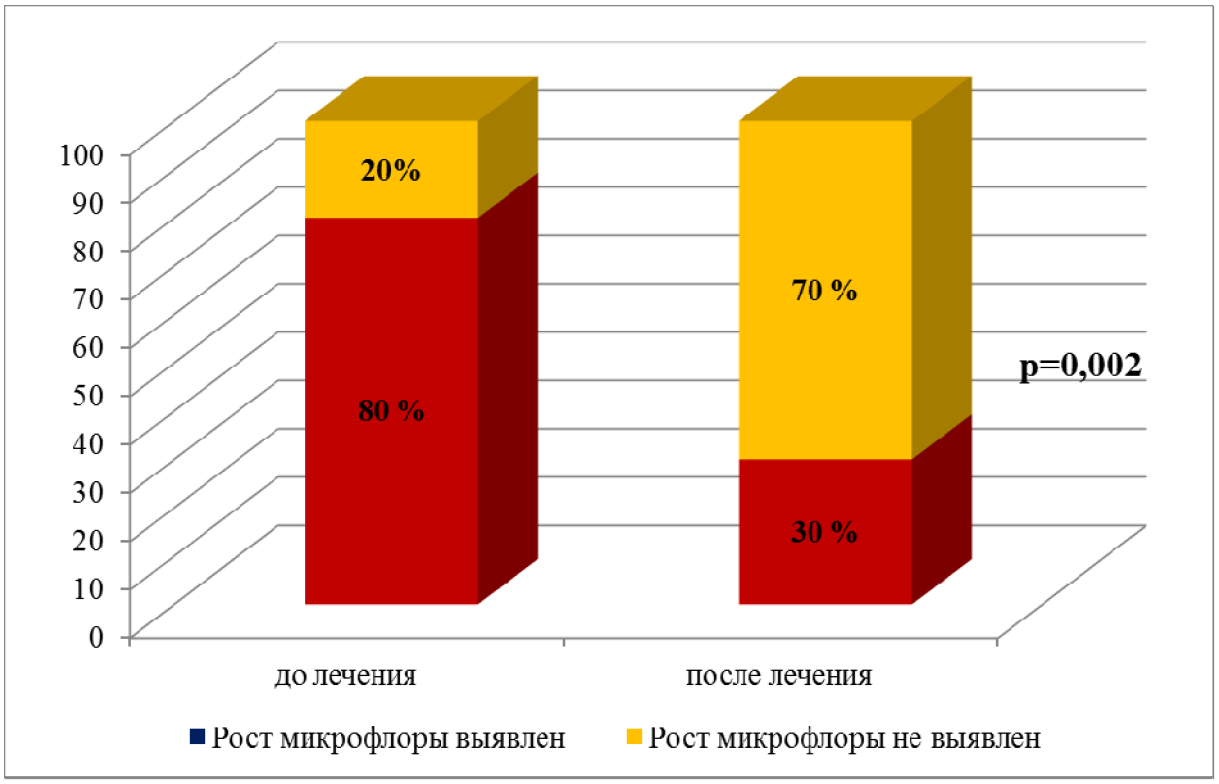


Рисунок 5 – Динамика роста условно патогенных микроорганизмов при бактериологическом исследовании содержимого цервикального канала пациенток группы 1А (n = 20)

При анализе спектра выявленных представителей условно патогенной микрофлоры при бактериологическом исследовании содержимого цервикального канала пациенток группы 1А до и после лечения не было выявлено изменения видового состава микроорганизмов. Сравнительная характеристика данного показателя представлена в таблице 14.

Таблица 14 – Динамика спектра выявленных микроорганизмов в содержимом цервикального канала пациенток группы 1А

Микроорганизм	До лечения (выявлен 21 штамм), абс. (%)	После лечения (выявлено 10 штаммов), абс. (%)	Уровень значимости, p
Enterococcus faecalis	2 (9,5 %)	2 (20,0 %)	p = 1,000
Escherichia coli	3 (14,3 %)	1 (10,0 %)	p = 0,250
Streptococcus agalactiae	6 (28,6 %)	2 (20,0 %)	p = 0,056
Staphylococcus epidermidis	3 (14,3 %)	1 (10,0 %)	p = 0,500
Gardnerella vaginalis	3 (14,3 %)	3 (30,0 %)	p = 0,500
Candida albicans	4 (19,4 %)	1 (10,0 %)	p = 0,150

При оценке динамики степени бактериальной обсемененности после двухэтапной лекарственной терапии не было зарегистрировано значимого изменения количественных показателей содержания изучаемых микроорганизмов в цервикальном канале. Сравнительная характеристика динамики микробиологических показателей содержимого цервикального канала пациенток группы 1А до и после двухэтапной лекарственной терапии представлена в таблице 15.

Таблица 15 – Динамика степени бактериальной обсемененности слизистой цервикального канала пациенток группы 1А

В lg, КОЕ/мл (M ± m)

Микроорганизм	До лечения	После лечения	Уровень значимости, p
Enterococcus faecalis	5,50 ± 0,50	5,00 ± 0,00	p = 0,180
Staphylococcus epidermidis	4,67 ± 1,16	5,00 ± 0,00	p = 0,285
Escherichia coli	5,33 ± 0,58	5,00 ± 0,00	p = 0,102
Streptococcus agalactiae	5,00 ± 0,84	6,00 ± 0,00	p = 0,056
Gardnerella vaginalis	5,00 ± 0,00	5,33 ± 0,58	p = 0,705
Candida albicans	3,60 ± 0,93	4,00 ± 0,00	p = 0,265

Таким образом, при лечении с использованием двухэтапной лекарственной терапии нами не наблюдалось изменения условно патогенной микрофлоры ни в качественном, ни в количественном отношении. При этом было выявлено значимое уменьшение количества лейкоцитов в обзорном мазке (**$p < 0,05$**). После лечения наблюдалось восстановление микроценоза влагалища до нормоценоза, однако только в 10,0 % случаев. Рецидивы воспалительного процесса в течение года после двухэтапной терапии наблюдались у 8 пациенток (40,0 %), в том числе у одной пациентки, кормящей ребенка грудью. Данных о каких-либо побочных эффектах и плохой переносимости препаратов пациентками выявлено не было.

3.3. Определение эффективности лекарственной терапии хронического цервицита, ассоциированного с папилломавирусной инфекцией

С целью изучения эффективности лекарственной терапии хронического цервицита, ассоциированного с папилломавирусной инфекцией, нами была сформирована группа 1Б, состоящая из 40 пациенток с верифицированной инфекцией ВПЧ ВКР, которым было проведено лечение препаратом инозин пранобекс.

Возраст пациенток варьировал в диапазоне от 19 до 44 лет ($Me = 28,50$; $P_{25} = 24,25$; $P_{75} = 34,75$). Большинство пациенток имели среднее специальное образование (50,0 %, $n = 20$), были трудоустроены (85,0 %, $n = 34$), состояли в зарегистрированном браке (55,0 %, $n = 22$), не имели никотиновой зависимости (72,5 %, $n = 29$).

Медиана возраста менархе составила 13 лет ($P_{25} = 13,0$; $P_{75} = 14,0$) с интервалом: минимум 10 лет, максимум 16 лет. Медиана возраста начала половой жизни составила 18 лет ($P_{25} = 16,0$; $P_{75} = 19,0$) с интервалом: минимум 15 лет, максимум 23 года. Большинство пациенток имели по одному половому партнеру за год ($Me = 1$; $P_{25} = 1$; $P_{75} = 1$) с максимумом 4. Количество половых

партнеров за весь период половой жизни варьировало от 1 до 15 (Me = 3; P_{25} = 2; P_{75} = 4). Преобладала барьерная контрацепция с использованием презерватива (72,5 %, n = 29). У подавляющего большинства пациенток (72,5 %, n = 29) в анамнезе были беременности: роды были у 65,0 % женщин (Me = 1; P_{25} = 0; P_{75} = 1,75; максимум 3), хирургические аборты – у 55,0 % (Me = 1; P_{25} = 0; P_{75} = 2; максимум 5), самопроизвольные аборты – у 17,5 % (Me = 0; P_{25} = 0; P_{75} = 0; максимум 3).

При цитологическом исследовании соскоба с экзоцервикса и эндоцервикса преобладала картина NILM согласно терминологической системе Бетесда – 29 случаев (72,5 %), 11 случаев (27,5 %) соответствовали плоскоклеточному интраэпителиальному поражению легкой степени (LSIL).

При кольпоскопическом исследовании преобладала аномальная кольпоскопическая картина в виде очагов поражения I степени (нежные ацетобелый эпителий, мозаика, пунктация) – в 23 случаях (57,5 %) или неспецифические признаки в виде йоднегативных участков – в 13 случаях (32,5 %); у 4 пациенток (10,0 %) выявлены воспалительные изменения. Нормальные кольпоскопические картины в данной группе зафиксированы не были.

У всех пациенток морфологически был верифицирован хронический цервицит в стадии активности воспалительного процесса (материал получен в результате точечной биопсии или эксцизии шейки матки). Результаты гистологического исследования представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Результаты гистологического исследования биоптата шейки матки пациенток группы 1Б (n = 40)

Результат гистологии	Абс.	%
Хронический цервицит	40	100
- слабоактивный	5	12,5
- умеренно активный	22	55,0
- высокоактивный	13	32,5

Таким образом, у пациенток с ПВИ преобладал хронический цервицит умеренной и высокой степени активности воспалительного процесса (87,5 %,

n = 35). У всех пациенток морфологическим подтверждением ПВИ явилось обнаружение койлоцитов.

Анализ результатов генотипирования ВПЧ ВКР в соскобе эпителиальных клеток со слизистой цервикального канала выявил преобладание 16, 52 и 31-го генотипов (57,5; 17,5 и 12,5 % соответственно), у 15 пациенток (37,5 %) при этом одновременно было обнаружено два и более генотипов вируса. Медиана вирусной нагрузки составила 5,14 lg, минимальное значение – 1,94 lg, максимальное – 8,00 lg (представлено ниже).

Всем пациенткам была назначен препарат инозин пранобекс в дозировке и режиме приема согласно инструкции к препарату.

Через 3 месяца после лечения всем пациенткам была проведена расширенная кольпоскопия в динамике, которая выявила статистически значимое уменьшение количества аномальных кольпоскопических картин (**p < 0,001**). Сравнительная характеристика результатов кольпоскопического исследования представлена в таблице 17.

Таблица 17 – Результаты расширенной кольпоскопии в динамике у пациенток группы 1Б (n = 40)

Заключение кольпоскопии	До лечения		После лечения	
	Абс.	%	Абс.	%
Тип зоны трансформации				
ЗТ I типа, эктопия шейки матки	13	32,5	11	27,5
ЗТ II типа	17	42,5	17	42,5
ЗТ III типа	10	25,0	12	30,0
Уровень значимости, p	**p = 0,046**			
Кольпоскопическая картина				
Нормальная КСК	0	0	23	57,5
Аномальная КСК – неспецифические признаки	13	32,5	9	22,5
Аномальная КСК – поражение I степени	23	57,5	6	15,0
Другие кольпоскопические картины	4	10,0	2	5,0
Уровень значимости, p	**p < 0,001**			

При цитологическом исследовании соскоба с экзоцервикса и эндоцервикса через 6 месяцев после лечения преобладала картина NILM согласно терминологической системе Бетесда: 38 случаев (95,0 %); в 1 случае (2,5 %) цитологическая картина соответствовала LSIL, в 1 случае (2,5 %) – тяжелому плоскоклеточному интраэпителиальному поражению (HSIL). Различия были статистически значимы: **p = 0,011**.

На основании данных РКС и цитологического исследования в 6 случаях (15,0 %) была проведена повторная биопсия шейки матки. В 4 случаях (10,0 %) был выявлен хронический цервицит умеренной степени активности, по 1 случаю (по 2,5 %) – слабой степени активности и хронический высокоактивный цервицит.

Контрольное исследование проводилось через 6 месяцев после лечения – оценивалось количество генотипов ВПЧ и вирусная нагрузка. ВПЧ элиминировался полностью у 15 человек (37,5 % случаев), выявлено достоверное уменьшение выявленных генотипов ВПЧ (**p < 0,001**). Также после лечения выявлено статистически значимое уменьшение вирусной нагрузки на 40,5 % (**p < 0,001**). Результаты представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Динамика частоты встречаемости и вирусной нагрузки ВПЧ у пациенток группы 1Б (n = 40)

Типы ВПЧ	До лечения		После лечения	
	Абс.	%	Абс.	%
1	2	3	4	5
Обнаружен ВПЧ	40	100	25	62,5
Уровень значимости, p	**p < 0,001**			
16	23	57,5	12	30,0
18	2	5,0	1	2,5
31	5	12,5	4	10,0
33	4	10,0	3	7,5
35	2	5,0	0	0
39	3	7,5	2	5,0

Продолжение таблицы 18

1	2	3	4	5
45	4	10,0	2	5,0
51	4	10,0	3	7,5
52	7	17,5	3	7,5
56	3	7,5	2	5,0
58	2	5,0	0	0
59	4	10,0	1	2,5
66	0	0	1	2,5
68	2	5,0	1	2,5
Количество выявленных генотипов	До лечения		После лечения	
	65		35	
Уровень значимости, p	**p < 0,001**			
Вирусная нагрузка, lg Me [P_{25}–P_{75}]	5,14 [3,55–6,12]		3,06 [0,00–5,04]	
Уровень значимости, p	**p < 0,001**			

Более наглядно распределение по частоте выявления генотипов ВПЧ до и после лечения представлено на рисунке 6.

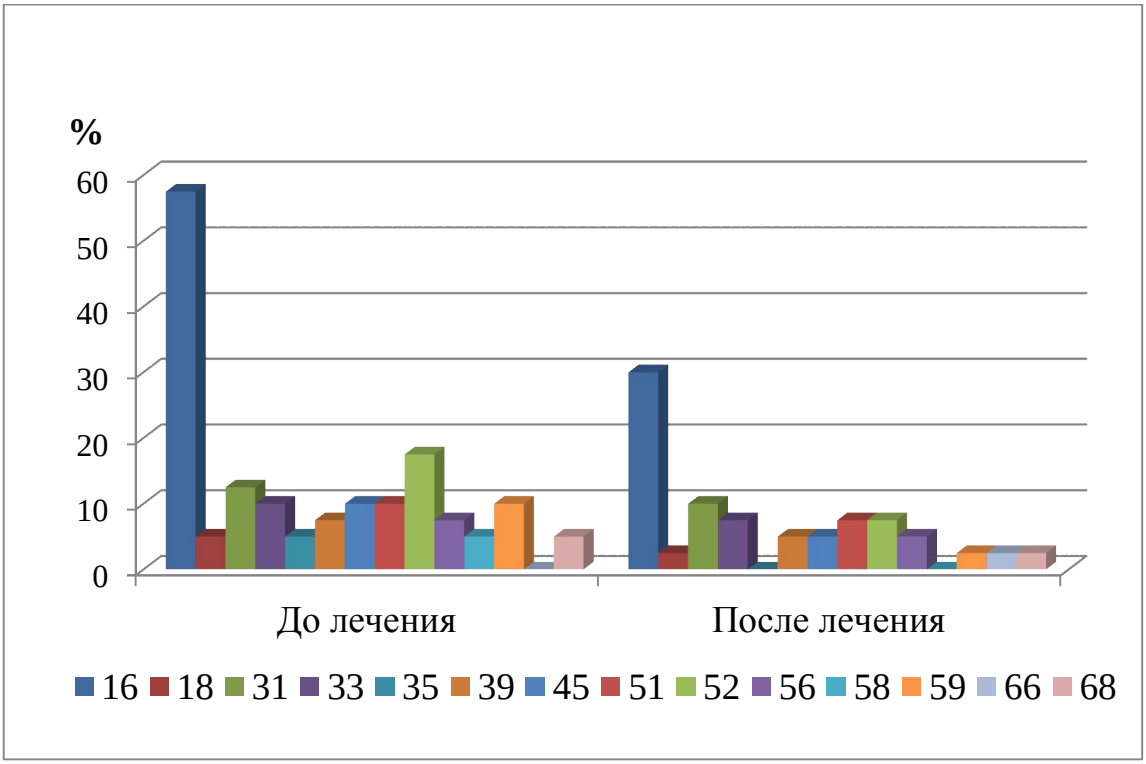


Рисунок 6 – Характеристика частоты встречаемости генотипов ВПЧ в группе 1Б

Таким образом, частота элиминации ВПЧ в течение 6 месяцев на фоне терапии хронического цервицита, ассоциированного с папилломавирусной инфекцией, препаратом инозин пранобекс составила 37,5 %.

В 35,0 % случаев была выявлена положительная динамика в виде уменьшения вирусной нагрузки. В 30,0 % случаев наблюдалось отсутствие эффекта от лекарственной терапии ПВИ. На фоне приема препарата инозин пранобекс 5 пациенток (12,5 %) отметили побочный эффект в виде диспептических явлений (тошнота, дискомфорт в эпигастрии), однако только у 1 пациентки это явилось причиной прекращения лечения, остальные 4 пациентки назначенный курс терапии закончили.

3.4. Анализ динамики клинико-микробиологических показателей при использовании кавитированной низкочастотным ультразвуком дистиллированной воды у пациенток с хроническим цервицитом

Проведено проспективное изучение эффективности лечения низкочастотным ультразвуком 65 пациенток с морфологически верифицированным диагнозом хронический цервицит на базе женской консультации Клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России за период 2014–2016 годов. В качестве раствора применялась дистиллированная вода.

Возраст пациенток варьировал в диапазоне от 19 до 44 лет (Me = 28,0; P_{25} = 25,0; P_{75} = 31,0). Большинство пациенток имели высшее образование (53,8 %, n = 35), были трудоустроены (67,7 %, n = 44), не имели воздействия вредных факторов (95,4 %, n = 62), состояли в зарегистрированном браке (63,1 %, n = 41). Среди соматических заболеваний в анамнезе преобладали сердечно-сосудистые заболевания – 21,5 % (n = 14), заболевания органов зрения – 20,0 % (n = 13), желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и желчевыводящих путей – 18,5 % (n = 12), почек и мочевыводящих путей – 15,4 % (n = 10), аллергические заболевания –

24,6 % (n = 16). Детские инфекции перенесли 78,5 % (n = 51) пациенток. Структура соматической патологии представлена в таблице 19.

Таблица 19 – Структура соматической патологии у пациенток основной группы (n = 65)

Заболевание	Пациенты	
	Абс.	%
Сердечно-сосудистые заболевания	14	21,5
Заболевания ЖКТ и желчевыводящих путей	12	18,5
Анемия	4	6,2
Заболевания органов дыхания	1	1,5
Заболевания ЛОР-органов	1	1,5
Заболевания органов зрения	13	20,0
Заболевания почек и мочевыводящих путей	10	15,4
Варикозная болезнь нижних конечностей	1	1,5
Заболевания щитовидной железы	3	4,6
Ожирение	2	3,1
Лабиальный герпес рецидивирующий	1	1,5
Детские инфекции	51	78,5
Аллергия	16	24,6

Большинство пациенток относились к группе редко болеющих острыми респираторными вирусными инфекциями – до 1–2 раз в году (67,7 %, n = 44), не имели никотиновой зависимости (87,7 %, n = 57).

Медиана возраста менархе составила 13 лет (P_{25} = 12,0; P_{75} = 14,0) с интервалом: минимум 11 лет, максимум 16 лет. Медиана возраста начала половой жизни составила 18 лет (P_{25} = 16,0; P_{75} = 18,5) с интервалом: минимум 14 лет, максимум 26 лет. Большинство пациенток имели по одному половому партнеру за год (Me = 1; P_{25} = 1; P_{75} = 1) с максимумом 2. Количество половых партнеров за весь период половой жизни варьировало от 1 до 50 (Me = 4; P_{25} = 2; P_{75} = 5). Преобладала барьерная контрацепция с использованием презерватива как

в анамнезе (63,1 %, n = 41), так и в период исследования (58,5 %, n = 38). Ритм половой жизни варьировал с максимумом до 14 раз в неделю (Me = 3; P_{25} = 1; P_{75} = 4). Подавляющее большинство пациенток имело репродуктивный анамнез (72,3 %, n = 47). Количество родов составило 64,6 % (Me = 1; P_{25} = 0; P_{75} = 1; максимум 2), хирургических абортов – 26,2 % (Me = 0; P_{25} = 0; P_{75} = 1; максимум 6), самопроизвольных абортов – 20,0 % (Me = 0; P_{25} = 0; P_{75} = 0; максимум 3). В гинекологическом анамнезе преобладали эктопия шейки матки без деструктивного лечения (32,3 %, n = 21) или с деструктивным лечением (23,1 %, n = 15), хронический эндометрит, сальпингоофорит (15,4 %, n = 10), хламидийная инфекция (18,5 %, n = 12), кандидозный вагинит (13,8 %, n = 9). Структура гинекологического анамнеза представлена в таблице 20.

Таблица 20 – Гинекологический анамнез пациенток основной группы (n = 65)

Данные анамнеза	Пациенты	
	Абс.	%
1	2	3
Эктопия шейки матки без деструктивного лечения	21	32,3
Эктопия шейки матки с деструктивным лечением	15	23,1
Дисплазия шейки матки	2	3,1
Хронический цервицит	2	3,1
Хронический эндометрит, сальпингоофорит	10	15,4
Кандидозный вагинит	9	13,8
Хламидийная инфекция	12	18,5
Микоплазменная инфекция	3	4,6
Уреаплазменная инфекция	2	3,1
Гонорея	2	3,1
Трихомонадная инфекция	1	1,5
Папилломавирусная инфекция	3	4,6
Аногенитальные бородавки	1	1,5
Цитомегаловирусная инфекция	1	1,5

Продолжение таблицы 20

1	2	3
Генитальный герпес	5	7,7
Дисбиоценоз влагалища	5	7,7
Миома матки	1	1,5
Синдром поликистозных яичников (СПКЯ)	2	3,1
Бесплодие	1	1,5
Опухоль яичника	2	3,1

При ультразвуковом обследовании органов малого таза патология была выявлена у 52,3 % пациенток. Преобладали косвенные ультразвуковые признаки хронического эндометрита (27,7 %), хронического цервицита (20,0 %), признаки спаечного процесса органов малого таза (10,8 %). С меньшей частотой были выявлены миома матки, косвенные признаки хронического сальпингоофорита, по 1 случаю – варикозное расширение вен малого таза, признаки поликистозных яичников, полип эндометрия.

Все пациентки были обследованы на заболевания, передающиеся половым путем, сифилис, гепатиты, ВИЧ-инфекцию (пациентки с положительными результатами на хламидии, микоплазму генитальную, сифилис, ВИЧ-инфекцию не принимали участие в исследовании согласно критериям исключения). У 1 пациентки был выявлен гепатит В (1,5 %), гепатит С был обнаружен в 2 случаях (3,1 %). Вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска в цервикальном канале был обнаружен у 45 пациенток (69,2 %). Анализ генотипирования на ВПЧ позволил установить качественный состав папилломавирусов. Частота встречаемости различных типов ВПЧ представлена в таблице 21.

Таблица 21 – Частота встречаемости различных генотипов ВПЧ у пациенток основной группы (n = 45)

Генотипы ВПЧ	Абс.	%
16	17	37,8
18	5	11,1
31	6	13,3
33	6	13,3
35	2	4,4
39	2	4,4
51	2	4,4
52	5	11,1
56	1	2,2
58	9	20,0
59	1	2,2
66	2	4,4
68	1	2,2

Из таблицы 21 видно, что преобладали 16-й тип (37,8 %), 58-й тип (20,0 %), 31, 33, 52-й типы (13,3; 13,3; 11,1 % соответственно). Полученные нами результаты по преобладающим по частоте встречаемости генотипам совпадают с данными литературы [16, 85, 91, 154]. Моноинфекция ВПЧ была выявлена у 29 пациенток (64,4 %), 2 генотипа одновременно имели 7 пациенток (15,6 %), 3 генотипа – 4 пациентки (6,7 %), 4 генотипа – 1 пациентка (2,2 %). Медиана вирусной нагрузки составила 4,62 lg [3,14–5,76], минимум 1,41, максимум 7,73.

Частота предъявляемых жалоб пациентками группы лечения НЧУЗ составила 43,1 % (28 случаев). При этом среди предъявляемых жалоб 36,9 % составляли жалобы на патологические выделения (бели) из влагалища, 6,2 % – на диспареунию.

Гинекологический осмотр перед лечением выявил признаки воспаления в виде гиперемии слизистой оболочки шейки матки, в ряде случаев – в сочетании с гиперемией эпителия влагалища у 40 пациенток (61,5 %), наличие

патологических выделений из цервикального канала, на стенках влагалища – у 35 женщин (53,8 %). При этом диагноз сопутствующего вагинита был выставлен у 28 пациенток (43,1 %).

Всем пациенткам было проведено цитологическое исследование мазков с экзо- и эндоцервикса, расширенная кольпоскопия. Трактовка результатов цитологического исследования проводилась согласно терминологической системе Бетесда, 2001 (Terminology Bethesda System – TBS). 92,3 % результатов (n = 60) были оценены как норма; 6,2 % (n = 4) – как LSIL; 1,5 % (n = 1) – HSIL. Оценка и верификация кольпоскопических картин осуществлялись согласно классификации 2011 года. В 34 случаях (52,3 %) выявлена эктопия шейки матки и зона трансформации I типа, в 23 (35,4 %) – зона трансформации II типа, в 8 (12,3 %) – зона трансформации III типа. Нормальной кольпоскопической картины не было выявлено ни у одной из 65 пациенток: бóльшая часть была представлена поражением I степени тяжести (43,1 %, n = 28), другими кольпоскопическими картинами (30,8 %, n = 20), неспецифическими признаками (21,5 %, n = 14). Результаты представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Кольпоскопическая характеристика у пациенток основной группы (n = 65)

Заключение кольпоскопии	Абс.	%
Тип зоны трансформации		
ЗТ I типа, эктопия шейки матки	34	52,3
ЗТ II типа	23	35,4
ЗТ III типа	8	12,3
Кольпоскопическая картина		
Нормальная КСК	0	0
Аномальная КСК – неспецифические признаки	14	21,5
Аномальная КСК – поражение I степени	28	43,1
Аномальная КСК – поражение II степени	3	4,6
Другие кольпоскопические картины	20	30,8

У всех пациенток морфологически был верифицирован хронический цервицит в стадии активности воспалительного процесса (материал получен в результате точечной биопсии или эксцизии шейки матки) с преобладанием высокоактивного воспаления (44,6 %). Результаты гистологического исследования представлены в таблице 23.

Таблица 23 – Результаты гистологического исследования биоптата шейки матки у пациенток основной группы (n = 65)

Результат гистологии	Абс.	%
Хронический цервицит	65	100
- слабоактивный	11	16,9
- умеренно активный	25	38,5
- высокоактивный	29	44,6

Всем пациенткам было проведено микроскопическое исследование содержимого заднего свода влагалища и нижней трети цервикального канала и бактериологическое исследование содержимого цервикального канала до лечения. У большинства пациенток преобладал воспалительный тип мазка (46,2 %, n = 30). Максимальное количество лейкоцитов при обследовании цервикального канала равнялось 80 в поле зрения (Me = 20,0; P_{25} = 10,0; P_{75} = 35,0). Максимальное количество лейкоцитов при заборе из заднего свода влагалища равнялось 100 в поле зрения (Me = 30,0; P_{25} = 15,0; P_{75} = 40,0).

При бактериологическом исследовании содержимого цервикального канала только у 49,2 % пациенток (n = 32) были обнаружен рост условно патогенной микрофлоры перед началом лечения, в 33,3 % случаев была смешанная флора до 2 и более микроорганизмов. До 18,2 % среди выявленных микроорганизмов высевались S. epidermidis и St. agalactiae. В составе смешанной флоры в 15,9 % выявлялась G. vaginalis. Реже обнаруживались E. coli и E. faecalis.

У 36 пациенток было проведено исследование микробиоценоза влагалища методом ПЦР в режиме реального времени (Фемофлор): у большинства

пациенток был выявлен условный нормоценоз – 58,3 % (21 пациентка), дисбиоз был у меньшего количества пациенток – 27,8 % (10 пациенток), что свидетельствует о том, что не у всех пациенток с хроническим цервицитом имеется выраженное нарушение микробиоценоза влагалища при наличии воспалительного процесса в шейке матки (таблица 24).

Таблица 24 – Результаты лабораторного обследования пациенток основной группы до лечения

Показатель	Количество лейкоцитов при исследовании обзорного мазка (n = 65), Me [P_{25}–P_{75}]	
Цервикальный канал	20,0 [10,0–35,0]	
Влагалище	30,0 [15,0–40,0]	
	Тип микробиоценоза влагалища по результату микроскопического исследования (n = 65), абс. (%)	
Нормоценоз	16 (24,6)	
Промежуточный тип мазка	14 (21,5)	
Дисбиоз	5 (7,7)	
Вагинит (воспалительный тип мазка)	30 (46,2)	
	Бактериологическое обследование (n = 65), абс. (%)	
Роста микрофлоры нет	33 (50,8 %)	
Выявлен рост микрофлоры	32 (49,2 %)	
Микроорганизм	Спектр выявленных микроорганизмов (всего выявлено 44 штамма)	Степень бактериальной обсемененности, lg, КОЕ/мл (M ± m)
S. epidermidis	8 (18,2 %)	4,38 ± 0,52
E. faecalis	6 (13,6 %)	4,67 ± 0,82
G. vaginalis	7 (15,9 %)	4,86 ± 0,90
E. coli	6 (13,6 %)	4,83 ± 0,75
St. agalactiae	8 (18,2 %)	4,88 ± 0,84
S. saprophyticus	5 (11,4 %)	4,20 ± 0,45
C. albicans	4 (9,1 %)	4,00 ± 0,00

Продолжение таблицы 24

Показатель	Структура микробиоценоза влагалища – ПЦР исследование Фемофлор (n = 36), абс. (%)
Абсолютный нормоценоз	5 (13,9 %)
Условный нормоценоз	21 (58,3 %)
Умеренный дисбиоз (аэробный/анаэробный)	6 (16,7 %) 4/2
Выраженный дисбиоз (аэробный/анаэробный)	4 (11,1 %) 0/4

С целью поиска альтернативного метода лечения хронического цервицита (изолированного или в сочетании с вагинитом) с наличием противовоспалительного эффекта и при этом минимальным нарушением нормальной микрофлоры нижнего отдела генитального тракта нами было проведено лечение 65 пациенток основной группы кавитированной низкочастотным ультразвуком дистиллированной водой в количестве 5 сеансов ежедневно (допускался перерыв 1–2 дня) по 3 мин при помощи аппарата «Кавитар» и оригинального вагинального зеркала. После проведенного лечения через 1 месяц (фолликулярная фаза следующего после лечения менструального цикла) у всех пациенток было проведено повторное клинико-лабораторное обследование, через 3 месяца – расширенная кольпоскопия, через 6 месяцев – цитологическое исследование соскоба с экзоцервикса и эндоцервикса. Биопсия шейки матки проводилась по показаниям по результату РКС в динамике.

После лечения НЧУЗ частота предъявления жалоб пациентками статистически значимо уменьшилась до 7,7 % (5 случаев), при этом все жалобы были на сохраняющиеся патологические выделения (бели) из половых путей. Динамика жалоб пациенток основной группы представлена в таблице 25.

Таблица 25 – Динамика частоты встречаемости жалоб у пациенток основной группы (n = 65)

Наличие жалоб	До лечения		После лечения	
	Абс.	%	Абс.	%
Есть жалобы	29	44,6	5	7,7
Нет жалоб	36	55,4	60	92,3
Уровень значимости, p	**p < 0,001**			

Как видно из таблицы 25, эффективность лечения низкочастотным ультразвуком составила 82,8 %.

Контрольный гинекологический осмотр после лечения выявил статистически значимую положительную динамику. Гиперемия эпителия шейки матки, влагалища сохранилась в 10 случаях (15,4 %), только в 8 случаях (12,3 %) были выявлены патологические выделения из цервикального канала, влагалища после лечения. Таким образом, орошение слизистой оболочки шейки матки и влагалища кавитированной низкочастотным ультразвуком дистиллированной водой купирует проявления воспаления в виде гиперемии эпителия шейки матки и влагалища на 75,0 %, патологических выделений из цервикального канала, влагалища – на 77,1 %. Сравнительная характеристика результатов гинекологического осмотра до и после лечения представлена в таблице 26.

Таблица 26 – Динамика симптомов воспаления по данным гинекологического осмотра до и после лечения пациенток основной группы (n = 65)

Симптомы воспаления	До лечения		После лечения		Уровень значимости, p
	Абс.	%	Абс.	%	
Гиперемия слизистой шейки матки, влагалища	40	61,5	10	15,4	**p < 0,001**
Выделения из цервикального канала, влагалища	35	53,8	8	12,3	**p < 0,001**

При оценке типа микробиоценоза влагалища на основании микроскопического исследования было выявлено статистически значимое (**p < 0,001**) уменьшение количества мазков воспалительного типа на 33,8 % и увеличение количества мазков, соответствующих нормоценозу, также на 33,8 %. Сравнительная характеристика динамики микробиоценоза влагалища у пациенток группы лечения НЧУЗ представлена в таблице 27.

Таблица 27 – Сравнительная характеристика динамики микробиоценоза влагалища у пациенток основной группы (n = 65)

Тип микробиоценоза	До лечения		После лечения	
	Абс.	%	Абс.	%
Нормоценоз	16	24,6	38	58,5
Промежуточный тип	14	21,5	16	24,6
Дисбиоз влагалища	5	7,7	3	4,6
Вагинит (воспалительный тип мазка)	30	46,2	8	12,3
Уровень значимости, p	**p < 0,001**			

При оценке динамики результатов микроскопического исследования обзорного мазка содержимого цервикального канала и заднего свода влагалища до и после УЗО было выявлено статистически значимое снижение количества лейкоцитов в цервикальном канале и влагалище после лечения (**p < 0,001**). Динамика показателей микроскопического исследования обзорного мазка представлена в таблице 28.

Таблица 28 – Динамика количества лейкоцитов по данным микроскопического исследования до и после лечения у пациенток основной группы (n = 65)

В Me [P_{25}–P_{75}]

Количество лейкоцитов	До лечения	После лечения	Критерий Уилкоксона, p
Цервикальный канал	20,0 [10,0–35,0]	10,0 [1,0–15,0]	**p < 0,001**
Влагалище	30,0 [15,0–40,0]	10,0 [1,0–17,5]	**p < 0,001**

При анализе результатов бактериологического исследования содержимого цервикального канала после лечения кавитированной низкочастотным ультразвуком дистиллированной водой рост условно патогенной микрофлоры обнаружен только у 8 пациенток, что составило 12,3 %. У 57 пациенток (87,7 %) роста микрофлоры обнаружено не было (таблица 29, рисунок 7).

Таблица 29 – Динамика результатов бактериологического исследования содержимого цервикального канала пациенток основной группы (n = 65)

Показатель	До лечения		После лечения	
	Абс.	%	Абс.	%
Выявлен рост микрофлоры	32	49,2	8	12,3
Уровень значимости, p	**p < 0,001**			

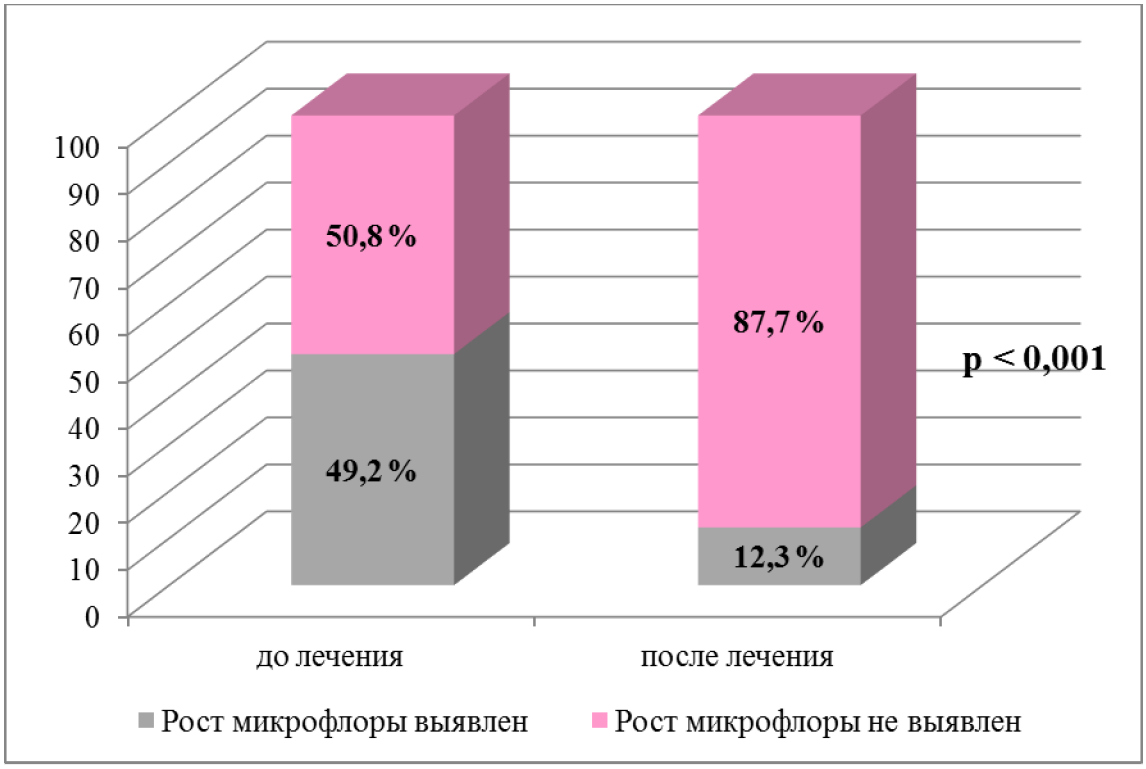


Рисунок 7 – Динамика роста условно патогенных микроорганизмов при бактериологическом исследовании содержимого цервикального канала пациенток основной группы (n = 65)

Таким образом, при сравнительном анализе динамики результатов бактериологического исследования содержимого цервикального канала до и после лечения НЧУЗ можно сделать вывод о достоверном снижении (**p < 0,001**) степени бактериальной обсемененности нижних отделов генитального тракта пациенток на 75 % после лечения кавитированной дистиллированной водой.

При анализе спектра выявленных представителей условно патогенной микрофлоры при бактериологическом исследовании содержимого цервикального канала была выявлена положительная динамика снижения частоты встречаемости условно патогенных бактерий, при этом статистически значимые отличия были для S. agalactiae, S. epidermidis и G. vaginalis. При этом степень бактериальной обсемененности оставалась также стабильной по всем представителям условно патогенной микрофлоры, кроме E. coli (выявлен только в 1 случае после лечения, но в титре 6 lg, КОЕ/мл), и значимо снизилась по Candida albicans. Сравнительная характеристика результатов бактериологического обследования представлена в таблице 30.

Таблица 30 – Сравнительная характеристика бактериальной обсемененности слизистой цервикального канала пациенток основной группы с выявленным ростом условно патогенной микрофлоры

Микро-организм	Спектр выявленных микроорганизмов		Уровень значимости, p	Степень бактериальной обсемененности, lg, КОЕ/мл (M ± m)		Уровень значимости, p
	До лечения (выявлено 44 штамма)	После лечения (выявлено 10 штаммов)		До лечения	После лечения	
1	2	3	4	5	6	7
Enterococcus faecalis	6 (13,6 %)	2 (20,0 %)	0,063	4,67 ± 0,82	4,00 ± 0,00	0,071
Escherichia coli	6 (13,6 %)	1 (10,0 %)	0,063	4,83 ± 0,75	6,00 ± 0,00	**0,045**
Streptococcus agalactiae	8 (18,2 %)	2 (20,0 %)	**0,008**	4,88 ± 0,84	4,50 ± 0,71	0,056
Staphylococcus epidermidis	8 (18,2 %)	3 (30,0 %)	**0,008**	4,38 ± 0,52	4,00 ± 0,00	0,070

Продолжение таблицы 30

1	2	3	4	5	6	7
Staphylococcus saprophyticus	5 (11,4 %)	1 (10,0 %)	0,063	4,20 ± 0,45	4,00 ± 0,00	0,096
Gardnerella vaginalis	7 (15,9 %)	1 (10,0 %)	**0,031**	4,86 ± 0,90	6,00 ± 0,00	0,436
Candida albicans	4 (9,1 %)	0 (0)	0,125	4,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	**0,046**

В структуре микробиоценоза влагалища произошли достоверные изменения (**p = 0,018**): значительно увеличилась доля пациенток с абсолютным нормоценозом (на 27,8 %) в основном за счет тех пациенток, у кого первоначально регистрировался условный нормоценоз. Количество же пациенток с дисбиозом снизилось незначительно (на 2,8 %). Отсюда можно предположить, что и лечение хронического цервицита кавитированной низкочастотным ультразвуком дистиллированной водой при наличии сохраняющегося дисбиоза влагалища будет менее эффективным (таблица 31).

Таблица 31 – Состояние биоценоза влагалища (метод ПЦР-Фемофлор) и результаты pH-метрии в динамике у пациенток основной группы (n = 36)

Состояние биоценоза	До лечения		После лечения	
	Абс.	%	Абс.	%
Абсолютный нормоценоз	5	13,9	15	41,7
Условный нормоценоз	21	58,3	12	33,3
Умеренный дисбиоз (аэробный/анаэробный)	6 (4/2)	16,7	8 (2/6)	22,2
Выраженный дисбиоз (аэробный/анаэробный)	4 (0/4)	11,1	1 (0/1)	2,8
Уровень значимости, p	**p = 0,018**			
	Результаты pH-метрии			
Статистический показатель	До лечения		После лечения	
Me [P_{25}–P_{75}]	4,7 [4,5–5,0]		4,4 [4,2–4,8]	
Среднее ± стандартное отклонение среднего	4,99 ± 0,94		4,68 ± 0,75	
Уровень значимости, p	**p = 0,013**			

Как видно из результатов pH-метрии непосредственно перед лечением и в ближайшие дни после лечения (через 3–5 дней) в представленной выше таблице, орошение кавитированной дистиллированной водой достоверно способствует снижению pH влагалищной среды (**p = 0,013**).

При цитологическом исследовании соскоба с экзоцервикса и эндоцервикса через 6 месяцев после лечения у всех пациенток в 100 % случаев (n = 65) цитологическая картина соответствовала NILM.

Расширенная кольпоскопия в динамике была проведена всем пациенткам через 3 месяца после лечения. В 12 случаях (18,5 %) произошла эпителизация эктопии шейки матки (в случаях эктопии не более 10 мм), в 50 случаях (76,9 %) нормализовалась кольпоскопическая картина. Сравнительная характеристика результатов расширенной кольпоскопии до и после лечения представлена в таблице 32.

Таблица 32 – Сравнительная характеристика результатов РКС у пациенток основной группы (n = 65)

Кольпоскопическое заключение	До лечения		После лечения	
	Абс.	%	Абс.	%
Тип зоны трансформации				
ЗТ I типа, эктопия шейки матки	34	52,3	22	33,8
ЗТ II типа	23	35,4	35	53,8
ЗТ III типа	8	12,3	8	12,3
Уровень значимости, p	**p = 0,001**			
Кольпоскопическая картина				
Нормальная КСК	0	0	50	76,9
Аномальная КСК – неспецифические признаки	14	21,5	0	0
Аномальная КСК – поражение I степени	28	43,1	3	4,6
Аномальная КСК – поражение II степени	3	4,6	2	3,1
Другие кольпоскопические картины	20	30,8	10	15,4
Уровень значимости, p	**p < 0,001**			

В 6 случаях была показана повторная биопсия шейки матки. При этом во всех случаях был выявлен хронический цервицит: слабоактивный – 2 случая, умеренно активный – 2 случая, высокоактивный – 2 случая. Таким образом, аномальная кольпоскопическая картина после лечения, потребовавшая повторной биопсии шейки матки, наблюдалась лишь в 9,2 % случаев.

При количественном исследовании ВПЧ методом ПЦР в режиме реального времени через 6 месяцев после лечения элиминация ВПЧ произошла в 14 случаях из 45 с выявленными ВПЧ ВКР (31,1 %), вирусная нагрузка уменьшилась на 47,9 % (таблицы 33–34).

Таблица 33 – Динамика частоты встречаемости ВПЧ у пациенток основной группы с выявленным ВПЧ (n = 45)

Типы ВПЧ	До лечения		После лечения	
	Абс.	%	Абс.	%
1	2	3	4	5
Обнаружен ВПЧ (количество пациенток)	45	100	31	68,9
Уровень значимости, p	**p < 0,001**			
Выявленные генотипы	Абс.	%	Абс.	%
16	18	40,0	16	35,6
18	5	11,1	2	4,4
31	6	13,3	1	2,2
33	6	13,3	5	11,1
35	3	6,7	3	6,7
39	2	4,4	1	2,2
45	0	0	0	0
51	2	4,4	2	4,4
52	5	11,1	2	4,4
56	1	2,2	1	2,2
58	10	22,2	4	8,9
59	2	4,4	1	2,2

Продолжение таблицы 33

1	2	3	4	5
66	2	4,4	1	2,2
68	1	2,2	4	8,9
Количество выявленных генотипов	До лечения		После лечения	
	63		41	
Уровень значимости, p	**p < 0,001**			

Таблица 34 – Динамика вирусной нагрузки ВПЧ у пациенток основной группы с выявленным ВПЧ (n = 45)

Статистический показатель	Вирусная нагрузка ВПЧ	
	До лечения	После лечения
Me [P_{25}–P_{75}]	4,34 [3,12–5,65]	2,26 [0,00–5,07]
min–max	1,35–7,73	0,00–8,00
Уровень значимости, p	**p < 0,001**	

Наибольшая эффективность лечения кавитированной НЧУЗ дистиллированной водой (элиминация вируса или уменьшение вирусной нагрузки) наблюдалась при клинически малозначимой вирусной нагрузке ВПЧ (менее 3 lg) и составила 63,8 %. При клинически значимой вирусной нагрузке (3–5 lg) эффективность составила 50,9 %. При повышенной вирусной нагрузке (более 5 lg) – 35,9 % соответственно.

При оценке влияния низкочастотного ультразвука на биоценоз влагалища (анализ проведен у 26 пациенток) выявлено достоверное снижение Staphylococcus spp. и Eubacterium spp., а также уменьшение, но статистически незначимое, количества Enterobacteriaceae spp., Megasphaera spp., Veillonella spp., Dialister spp., Lachnobacterium spp., Clostridium spp., Mobiluncus spp., Corynebacnerium spp., Mycoplasma hominis, Ureaplasma (urealyticum + parvum) и, что важно, без уменьшения количества лактофлоры (таблица 35).

Таблица 35 – Динамика структуры микробиоценоза влагалища у пациенток основной группы (n = 26)

В lg, ГЭ/мл

Выявлено	До лечения	После лечения	Уровень значимости, p
	Абс. (%), M ± σ, Me [P_{25}–P_{75}]	Абс. (%), M ± σ, Me [P_{25}–P_{75}]	
1	2	3	4
Общая бактериальная масса	5,51 ± 0,67 5,50 [5,10–6,03]	5,67 ± 0,74 5,80 [4,98–6,20]	p = 0,474
Lactobacillus spp.	26 (100 %)	26 (100 %)	p = 1,000
	5,12 ± 1,02 5,15 [4,50–5,72]	5,07 ± 1,97 5,60 [5,00–6,13]	p = 0,554
Enterobacteriaceae spp.	11 (42,3 %)	9 (34,6 %)	p = 0,774
	3,18 ± 1,08 3,00 [3,00–3,00]	2,89 ± 0,60 3,00 [2,50–3,00]	p = 0,395
Streptococcus spp.	17 (65,4 %)	20 (76,9 %)	p = 0,375
	3,18 ± 0,88 3,00 [2,50–4,00]	3,05 ± 0,61 3,00 [3,00–3,00]	p = 0,371
Staphylococcus spp.	21 (80,8 %)	13 (50,0 %)	**p = 0,021**
	2,95 ± 0,59 3,00 [3,00–3,00]	2,92 ± 0,76 3,00 [2,50–3,00]	p = 0,789
G. vaginalis + Prevotella bivia + Porphyromonas species	6 (23,1 %)	6 (23,1 %)	p = 1,000
	5,17 ± 0,98 5,50 [4,00–6,00]	4,67 ± 1,03 5,00 [3,75–5,25]	p = 0,765
Eubacterium spp.	12 (46,2 %)	5 (19,2 %)	**p = 0,039**
	3,92 ± 0,79 4,00 [3,00–4,75]	4,00 ± 1,00 4,00 [3,00–5,00]	p = 0,279
Megasphaera spp. + Veillonella spp. + Dialister spp.	7 (26,9 %)	4 (15,4 %)	p = 0,453
	3,57 ± 0,79 3,00 [3,00–4,00]	3,75 ± 0,50 4,00 [3,25–4,00]	p = 0,380
Lachnobacterium spp. + Clostridium spp.	3 (11,5 %)	0 (0)	p = 0,250
	3,67 ± 0,58 4,00 [3,00–4,00]	0,00 ± 0,00 0,00 [0,00–0,00]	p = 0,102
Mobiluncus spp. + Corynebacnerium spp.	8 (30,8 %)	4 (15,4 %)	p = 0,219
	3,63 ± 0,74 3,50 [3,00–4,00]	3,25 ± 0,50 3,00 [3,00–3,75]	p = 0,078

Продолжение таблицы 35

1	2	3	4
Peptostreptococcus spp.	2 (7,7 %)	2 (7,7 %)	p = 1,000
	3,00 ± 1,41 3,00 [2,00–4,00]	3,50 ± 0,71 3,50 [3,00–4,00]	p = 1,000
A. vaginae	8 (30,8 %)	8 (30,8 %)	p = 1,000
	3,88 ± 1,55 4,00 [2,25–5,00]	2,57 ± 1,83 2,00 [1,25–4,50]	p = 0,342
Candida spp.	7 (26,9 %)	11 (42,3 %)	p = 0,344
	3,14 ± 0,38 3,00 [3,00–3,00]	3,09 ± 0,54 3,00 [3,00–3,00]	p = 0,320
Mycoplasma hominis	4 (15,4 %)	2 (7,7 %)	p = 0,625
	2,50 ± 0,58 2,50 [2,00–3,00]	3,00 ± 0,00 0,00 [0,00–3,00]	p = 0,492
Ureaplasma (urealyticum + parvum)	20 (76,9 %)	17 (65,4 %)	p = 0,250
	3,30 ± 1,17 3,50 [2,00–4,00]	3,35 ± 1,06 3,00 [2,00–4,00]	p = 0,455

Таким образом, лечение хронического цервицита кавитированной низкочастотным ультразвуком дистиллированной водой снижает степень бактериальной обсемененности нижних отделов генитального тракта пациенток на 75,0 %, обеспечивает противовоспалительное действие, что проявляется значительным уменьшением количества мазков воспалительного типа и снижением суммарного количества лейкоцитов в цервикальном канале и влагалище после лечения. При анализе динамики обнаружения ВПЧ ВКР элиминация вируса произошла в 31,1 % случаев, на 47,9 % произошло уменьшение вирусной нагрузки. Также в 18,5 % случаев произошла эпителизация эктопии цилиндрического эпителия шейки матки. Рецидивы заболевания в течение ближайшего года были выявлены у 9 человек (13,8 %). В процессе лечения каких-либо побочных эффектов, аллергических реакций выявлено не было.

3.5. Сравнительная характеристика эффективности лечения хронического неспецифического цервицита с использованием ультразвуковой кавитации и двухэтапной лекарственной терапии

Для сравнения эффективности ультразвуковой кавитации и двухэтапной лекарственной терапии хронического неспецифического цервицита нами было проведено изучение эффективности лечения пациенток группы 1А (n = 20) и группы 2А (n = 20). Пациенткам группы 1А проводилась местная двухэтапная лекарственная терапия препаратом комбинированного действия, на 2-м этапе использовался препарат лактобактерий. Пациенткам группы 2А проводилось лечение кавитированной низкочастотным ультразвуком дистиллированной водой.

Значение медианы возраста в группе 1А составило 29 лет (P_{25} = 26,0; P_{75} = 35,0), в группе 2А – 27 лет (P_{25} = 25,0; P_{75} = 30,0). Статистически значимых различий по возрасту между группами выявлено не было (p = 0,271).

Преобладающее большинство пациенток в обеих группах имели высшее образование (75,0 %, n = 15 в группе 1А и 55,0 %, n = 11 в группе 2А), состояли в зарегистрированном браке (85,0 %, n = 17 в группе 1А и 80,0 %, n = 16 в группе 2А), были трудоустроены (80,0 %, n = 16 в группе 1А и 70,0 %, n = 14 в группе 2А). Обе группы были сопоставимы по показателям уровня образования (p = 0,185), семейного положения (p = 0,891), трудоустройства (p = 0,465). При анализе соматических заболеваний в анамнезе также не было обнаружено достоверных различий, что представлено в таблице 36.

Таблица 36 – Соматические заболевания в анамнезе пациенток групп 1А и 2А

Соматическая патология	Группа 1А (n = 20)		Группа 2А (n = 20)		Уровень значимости, p
	Абс.	%	Абс.	%	
Сердечно-сосудистые заболевания	0	0	2	10,0	0,147
Заболевания ЖКТ и желчевыводящих путей	2	10,0	4	20,0	0,376
Анемия	2	10,0	0	0	0,147
Заболевания ЛОР-органов	5	25,0	2	10,0	0,068
Заболевания органов зрения	0	0	3	15,0	0,231
Заболевания почек и мочевыводящих путей	1	5,0	2	10,0	1,000
Варикозная болезнь нижних конечностей	1	5,0	0	0	1,000
Заболевания щитовидной железы	2	10,0	0	0	0,487
Ожирение	0	0	1	5,0	1,000
Лабиальный герпес рецидивирующий	1	5,0	0	0	1,000
Детские инфекции	11	55,0	16	80,0	0,091
Аллергия	4	20,0	3	15,0	0,280

Среди детских инфекций преобладала ветряная оспа (15 человек – 78,9 % и 11 человек – 50,0 % соответственно).

Обращает на себя внимание преобладание некурящих пациенток в обеих группах: если в группе 2А только у 2 пациенток была никотиновая зависимость (10,0 %), то в группе 1А все пациентки не имели никотиновой зависимости, без статистически значимой разницы при этом между группами, p = 0,231.

Возраст менархе в обеих группах совпадал: Me = 13 лет (P_{25} = 12,0; P_{75} = 14,0), p = 0,265. Медиана возраста начала половой жизни в группе 2А составила 17 лет (P_{25} = 16,0; P_{75} = 19,0), в группе 1А – 19 лет (P_{25} = 17,0; P_{75} = 20,0), p = 0,131. Большинство пациенток обеих групп имели по одному половому партнеру за год: по 19 женщин (95,0 %) в обеих группах, p = 0,163. Количество половых партнеров за весь период половой жизни варьировало в группе 2А

от 1 до 5 (Me = 3 партнера), в группе 1А – от 1 до 10 (Me = 2 партнера), p = 0,182. Таким образом, группы оказались однородными по возрасту менархе, началу половой жизни, промискуитету (p > 0,05).

В обеих группах преобладали пациентки, имеющие в анамнезе беременности: 85,0 % (n = 17) в группе 1А и 90,0 % (n = 18) в группе 2А. По репродуктивному анамнезу статистической значимой разницы между группами выявлено не было (p > 0,05).

Результаты статистической обработки данных репродуктивного анамнеза представлены в таблицах 37–38.

Таблица 37 – Репродуктивный анамнез (паритет) пациенток групп 1А и 2А

Беременности	Группа 1А (n = 20)		Группа 2А (n = 20)		Уровень значимости, p
	Абс.	%	Абс.	%	
Беременности	17	85,0	18	90,0	1,000
Роды	17	85,0	17	85,0	1,000
Хирургический аборт	5	25,0	4	20,0	1,000
Самопроизвольный аборт	3	15,0	5	25,0	0,695
Внематочная беременность	0	0	0	0	–

Таблица 38 – Репродуктивный анамнез (количество на 1 пациентку) пациенток групп 1А и 2А

Беремен-ности	Группа 1А (n = 20)					Группа 2А (n = 20)					Уровень значимости, p
	min	max	Me	P_{25}	P_{75}	min	max	Me	P_{25}	P_{75}	
Беремен-ности	00	77	11	1,00	2,75	00	66	22	1,00	2,00	0,429
Роды	00	33	11	1,00	1,00	00	22	11	1,00	2,00	0,258
Хир. аборт	00	55	00	0,00	0,75	00	33	00	0,00	0,00	0,579
Сам. выкидыш	00	11	00	0,00	0,00	00	11	00	0,00	0,75	0,435

В обеих группах присутствовали пациентки, кормящие ребенка грудью: 3 женщины (15,8 %) в группе 2А и 2 (10,0 %) в группе 1А.

Данные об использовании методов контрацепции пациентками в период исследования представлены в таблице 39.

Таблица 39 – Сравнительная характеристика методов контрацепции в группе 1А и группе 2А

Метод контрацепции	Группа 1А (n = 20)		Группа 2А (n = 20)	
	Абс.	%	Абс.	%
Барьерная (презерватив)	16	80,0	12	60,0
Гормональная контрацепция	3	15,0	2	10,0
Незавершенный половой акт	0	0	5	25,0
Внутриматочная контрацепция	1	5,0	0	0
Планируют беременность	0	0	1	5,0
Уровень значимости, p	$p_{1A–2A} = 0,100$			

Таким образом, среди методов контрацепции в обеих группах преобладала барьерная с помощью презерватива без статистически значимой разницы между группами (p = 0,100).

При анализе гинекологических заболеваний пациенток обеих групп достоверной разницы между группами выявлено не было (таблица 40).

Таблица 40 – Гинекологический анамнез пациенток групп 1А и 2А

Гинекологические заболевания	Группа 1А (n = 20)		Группа 2А (n = 20)		Уровень значимости, p
	Абс.	%	Абс.	%	
1	2	3	4	5	6
Эктопия шейки матки без деструктивного лечения	8	40,0	5	25,0	0,311
Эктопия шейки матки с деструктивным лечением	5	25,0	4	20,0	0,448
Хронический цервицит	2	10,0	2	10,0	1,000

Продолжение таблицы 40

1	2	3	4	5	6
Хронический эндометрит, сальпингоофорит	1	5,0	5	25,0	0,203
Кандидозный вагинит	2	10,0	3	15,0	1,000
Хламидийная инфекция	1	5,0	3	15,0	0,605
Микоплазменная инфекция	0	0	1	5,0	1,000
Уреаплазменная инфекция	3	15,0	1	5,0	0,605
Папилломавирусная инфекция	2	10,0	0	0	0,487
Цитомегаловирусная инфекция	0	0	1	5,0	1,000
Генитальный герпес	1	5,0	1	5,0	1,000
Дисбиоценоз влагалища	3	15,0	1	5,0	0,605
Миома матки	1	5,0	0	0	1,000
СПКЯ	1	5,0	0	0	1,000
Бесплодие	0	0	1	5,0	1,000

При обращении к врачу 60,0 % пациенток группы 2А (12 женщин) и 35,0 % пациенток группы 1А (7 женщин) предъявляли жалобы. В большинстве случаев пациенток беспокоили выделения (бели) из влагалища – 50,0 % (10 человек) в группе 2А и 25,0 % (5 человек) в группе 1А, которые чаще носили постоянный характер без связи с менструальным циклом. Значительно реже встречались жалобы на зуд, жжение во влагалище, диспареунию. После лечения выявлено уменьшение количества жалоб в обеих группах, но статистически значимое при этом в группе 2А после лечения НЧУЗ (**p = 0,004**). Сравнительная характеристика жалоб пациенток групп 1А и группы 2А представлена в таблице 41.

Таблица 41 – Сравнительная характеристика жалоб пациенток группы 1А и группы 2А

Жалобы	Группа 1А (n = 20)		Группа 2А (n = 20)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Нет жалоб	13 (65,0 %)	17 (85,0 %)	8 (40,0 %)	17 (85,0 %)
Жалобы на бели из влагалища	5 (25,0 %)	1 (5,0 %)	10 (50,0 %)	3 (15,0 %)
Диспареуния	1 (5,0 %)	1 (5,0 %)	2 (10,0 %)	0 (0)
Жалобы на зуд, жжение во влагалище	1 (5,0 %)	1 (5,0 %)	0 (0)	0 (0)
Уровень значимости, p	p = 0,219		**p = 0,004**	
	До лечения $p_{1А–2А} = 0,113$ После лечения $p_{1А–2А} = 1,000$			

Из представленной выше таблицы можно сделать вывод, что в группе 1А эффективность терапии составила 57,1 %, в группе 2А – 75,0 %. Таким образом, выше эффективность оказалась после терапии НЧУЗ.

Гинекологический осмотр перед лечением у большинства пациенток выявил признаки воспаления в виде гиперемии слизистой шейки матки, в ряде случаев в сочетании с гиперемией эпителия влагалища (18 человек – 90,0 % в группе 2А и 18 человек – 90,0 % в группе 1А), умеренных или обильных выделений из цервикального канала, на стенках влагалища (15 человек – 75,0 % в группе 2А и 19 человек – 95,0 % в группе 1А). При этом диагноз сопутствующего вагинита выставлен у 13 пациенток (65,0 %) группы 1А и 15 пациенток (75,0 %) группы 2А. Контрольный гинекологический осмотр после лечения выявил статистически значимую положительную динамику в виде отсутствия гиперемии эпителия шейки матки, влагалища в 12 случаях (60,0 %) в группе 1А и в 13 случаях (65,0 %) в группе 2А. Купирование патологических выделений из цервикального канала, влагалища также достоверно наблюдалось в 9 случаях (45,0 %) в группе 1А и в 10 случаях (50,0 %) в группе 2А. Сравнительная характеристика результатов гинекологического осмотра до и после лечения представлена в таблице 42.

Таблица 42 – Сравнительная характеристика результатов гинекологического осмотра до и после лечения в группе 1А и группе 2А

Симптомы воспаления	Группа 1А (n = 20)				Группа 2А (n = 20)			
	До лечения		После лечения		До лечения		После лечения	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Гиперемия слизистой шейки матки, влагалища	18	90,0	6	30,0	18	90,0	5	25,0
Уровень значимости, р	**p < 0,001**				**p < 0,001**			
	До лечения $p_{1A–2A} = 1,000$ После лечения $p_{1A–2A} = 0,723$ ОР 0,83 95 % ДИ 0,30–2,29							
Выделения из цервикального канала, влагалища	19	95,0	10	50,0	15	75,0	5	25,0
Уровень значимости, р	**p = 0,004**				**p = 0,002**			
	До лечения $p_{1A–2A} = 0,182$ После лечения $p_{1A–2A} = 0,102$ ОР 0,50 95 % ДИ 0,21–1,20							

Таким образом, более выраженная положительная динамика при гинекологическом осмотре наблюдалась в группе после лечения НЧУЗ.

При цитологическом исследовании соскоба с экзоцервикса и эндоцервикса до лечения в группе 1А у всех пациенток (100 %, n = 20) цитологическая картина соответствовала NILM согласно терминологической системе Бетесда. В группе 2А картина NILM была выявлена у 95,0 % пациенток (n = 19), в 5,0 % (1 пациентка) была выявлена LSIL, без статистически значимой разницы между группами (p = 1,000). После лечения у всех пациенток обеих групп цитологическая картина соответствовала NILM.

Всем пациенткам перед началом лечения было проведено расширенное кольпоскопическое исследование. В обеих группах у большинства пациенток (55,0 % в группе 1А и 65,0 % в группе 2А) была зафиксирована аномальная

кольпоскопическая картина с преобладанием поражения I степени (30,0 % в группе 1А и 35,0 % в группе 2А) без статистически значимых различий между группами (p = 0,811). Через 6 месяцев после лечения в группе 1А после терапии НЧУЗ выявлен больший процент нормальных кольпоскопических картин, но без достоверных различий между группами (p = 0,593). Кроме этого, обращает на себя внимание эпителизация эктопии цилиндрического эпителия в 2 случаях (10,0 %) в группе 2А. Сравнительная характеристика результатов РКС пациенток обеих групп представлена в таблице 43.

Таблица 43 – Сравнительная характеристика результатов РКС до и после лечения в группах 1А и 2А

Кольпоскопическое заключение	Группа 1А (n = 20)		Группа 2А (n = 20)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Тип зоны трансформации				
ЗТ I типа, эктопия шейки матки	9 (45,0 %)	9 (45,0 %)	12 (60,0 %)	10 (50,0 %)
ЗТ II типа	10 (50,0 %)	10 (50,0 %)	8 (40,0 %)	10 (50,0 %)
ЗТ III типа	1 (5,0 %)	1 (5,0 %)	0 (0)	0 (0)
Уровень значимости, p	p = 1,000		p = 0,157	
	До лечения $p_{1A–2A}$ = 0,438 После лечения $p_{1A–2A}$ = 0,591			
Кольпоскопическая картина				
Нормальная КСК	0 (0)	11 (55,0 %)	0 (0)	12 (60,0 %)
Аномальная КСК – неспецифические признаки	5 (25,0 %)	0 (0)	6 (30,0 %)	0 (0)
Аномальная КСК – поражение I степени	6 (30,0 %)	1 (5,0 %)	7 (35,0 %)	0 (0)
Аномальная КСК – поражение II степени	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Другие кольпоскопические картины	9 (45,0 %)	8 (40,0 %)	7 (35,0 %)	8 (40,0 %)
Уровень значимости, p	**p = 0,001**		**p < 0,001**	
	До лечения $p_{1A–2A}$ = 0,811 После лечения $p_{1A–2A}$ = 0,593			

Всем пациенткам обеих групп было проведено патоморфологическое исследование биоптата шейки матки. При этом было выявлено, что обе группы были сопоставимы: и в группе 1А, и в группе 2А преобладал хронический цервицит умеренной и высокой степени активности воспалительного процесса без статистически значимой разницы между группами (p = 0,630). Результаты гистологического исследования представлены в таблице 44.

Таблица 44 – Результаты гистологического исследования биоптата шейки матки в группе 1А и группе 2А

Результат гистологии	Группа 1А (n = 20)		Группа 2А (n = 20)		Уровень значимости, p
	Абс.	%	Абс.	%	
Хронический цервицит	20	100	20	100	p = 0,630
- слабоактивный	3	15,0	2	10,0	
- умеренно активный	7	35,0	5	25,0	
- высокоактивный	10	50,0	13	65,0	

На основании данных РКС и цитологического исследования в динамике после лечения в обеих группах была показана повторная биопсия шейки матки только по 1 случаю (по 5,0 %) в каждой из групп. Был выявлен хронический цервицит умеренной степени активности и в группе 2А, и в группе 1А.

У всех пациенток при обследовании до лечения был выявлен воспалительный характер изменений в обзорном мазке, что проявлялось повышенным количеством лейкоцитов. Таким образом, статистически значимых различий между группами по результатам обзорного мазка до лечения выявлено не было, то есть группы были однородны (p > 0,05).

При сравнительной оценке результатов микроскопии обзорного мазка в группе 2А после лечения НЧУЗ количество лейкоцитов в цервикальном канале имело медиану 15 лейкоцитов в поле зрения, во влагалище – 12,5. В группе 1А после лечения с использованием двухэтапной схемы медиана количества лейкоцитов в цервикальном канале и во влагалище была одинакова и составила

20 лейкоцитов в поле зрения. В каждой из групп различия оказались статистически значимыми, при этом в группе 2А вероятность ошибки была меньше. Таким образом, больший эффект был отмечен после лечения НЧУЗ. Данные результаты статистической обработки представлены в таблице 45.

Таблица 45 – Сравнительный анализ динамики количества лейкоцитов в обзорном мазке пациенток группы 1А и группы 2А до и после лечения

Количество лейкоцитов в цервикальном канале, Me [P_{25}–P_{75}]				Количество лейкоцитов во влагалище, Me [P_{25}–P_{75}]			
Группа 1А (n = 20)		Группа 2А (n = 20)		Группа 1А (n = 20)		Группа 2А (n = 20)	
До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
40,00 [30,00–60,00]	20,00 [10,00–30,00]	30,00 [26,25–57,50]	15,00 [10,00–30,00]	40,00 [30,00–57,50]	20,00 [10,00–37,50]	40,00 [32,50–75,50]	12,50 [10,00–20,00]
p = 0,005		**p = 0,003**		**p = 0,009**		**p < 0,001**	
До лечения $p_{1А–2А}$ = 0,174 После лечения $p_{1А–2А}$ = 0,277				До лечения $p_{1А–2А}$ = 0,841 После лечения $p_{1А–2А}$ = 0,201			

Таким образом, и в группе 2А, и в группе 1А выявлено статистически значимое снижение количества лейкоцитов после лечения, однако вероятность ошибки меньше в группе 2А после терапии НЧУЗ.

По наличию бактериальной обсемененности цервикального канала при обследовании до начала лечения обе группы были сопоставимы: рост условно патогенной микрофлоры был выявлен не у всех пациенток – у 16 человек группы 1А (80,0 %) и у 15 – группы 2А (75,0 %). В обеих группах: у 6 человек группы 2А и 3 человек группы 1А – присутствовала смешанная флора. После лечения выявлено статистически значимое снижение частоты выявления условно патогенной микрофлоры при обследовании цервикального канала в обеих группах, но вероятность ошибки при этом меньше в группе 2А после лечения НЧУЗ. Сравнительная характеристика результатов бактериологического обследования в обеих группах представлена в таблице 46.

Таблица 46 – Сравнительная характеристика динамики бактериальной обсемененности слизистой цервикального канала пациенток группы 1А и группы 2А до и после лечения

Показатель, КОЕ/мл	Группа 1А (n = 20)				Группа 2А (n = 20)			
	До лечения		После лечения		До лечения		После лечения	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Роста микрофлоры нет	4	20,0	14	70,0	5	25,0	16	80,0
Выявлен рост микрофлоры	16	80,0	6	30,0	15	75,0	4	20,0
Уровень значимости, p	**p = 0,002**				**p = 0,001**			
	До лечения $p_{1А–2А} = 1,000$ После лечения $p_{1А–2А} = 0,465$ ОР 0,67 95 % ДИ 0,22–2,01							

При оценке динамики микробиологических показателей содержимого цервикального канала до и после лечения была выявлена стабильность микробного спектра во всех случаях. При этом отмечено значительное снижение степени микробной обсемененности Enterococcus faecalis содержимого цервикального канала у пациенток группы 2А. Сравнительная характеристика микробиологических показателей представлена в таблицах 47–48.

Таблица 47 – Динамика спектра выявленных микроорганизмов в содержимом цервикального канала пациенток группы 1А и группы 2А

Микро-организм	Группа 1А (n = 20)		Уровень значимости, p	Группа 2А (n = 20)		Уровень значимости, p
	До лечения (выявлен 21 штамм)	После лечения (выявлено 10 штаммов)		До лечения (выявлено 19 штаммов)	После лечения (выявлено 6 штаммов)	
1	2	3	4	5	6	7
Enterococcus faecalis	2 (9,5 %)	2 (20,0 %)	1,000	5 (26,3 %)	1 (16,7 %)	0,125
Escherichia coli	3 (14,3 %)	1 (10,0 %)	0,250	2 (10,5 %)	0 (0)	0,500

Продолжение таблицы 47

1	2	3	4	5	6	7
Streptococcus agalactiae	6 (28,6 %)	2 (20,0 %)	0,056	4 (21,1 %)	1 (16,7 %)	0,125
Staphylococcus epidermidis	3 (14,3 %)	1 (10,0 %)	0,500	4 (21,1 %)	2 (33,3 %)	0,125
Gardnerella vaginalis	3 (14,3 %)	3 (30,0 %)	0,500	4 (21,1 %)	2 (33,3 %)	0,250
Candida albicans	4 (19,4 %)	1 (10,0 %)	0,150	0 (0)	0 (0)	–

Таблица 48 – Динамика степени бактериальной обсемененности содержимого цервикального канала пациенток группы 1А и группы 2А

В lg, КОЕ/мл (M ± m)

Микроорганизм	Группа 1А (n = 20)		Группа 2А (n = 20)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Enterococcus faecalis	5,50 ± 0,50	5,00 ± 0,00	4,80 ± 0,37	4,00 ± 0,00
	p = 0,180		**p = 0,042**	
	До лечения $p_{1А–2А}$ = 0,306 После лечения $p_{1А–2А}$ = 0,334			
Escherichia coli	5,33 ± 0,58	5,00 ± 0,00	5,00 ± 1,41	0,00 ± 0,00
	p = 0,102		p = 0,180	
	До лечения $p_{1А–2А}$ = 0,761 После лечения $p_{1А–2А}$ = 1,000			
Streptococcus agalactiae	5,00 ± 0,84	6,00 ± 0,00	5,25 ± 0,48	4,00 ± 0,00
	p = 0,056		p = 0,102	
	До лечения $p_{1А–2А}$ = 0,818 После лечения $p_{1А–2А}$ = 0,598			
Staphylococcus epidermidis	4,67 ± 1,16	5,00 ± 0,00	4,75 ± 0,25	4,00 ± 0,00
	p = 0,285		p = 0,163	
	До лечения $p_{1А–2А}$ = 0,591 После лечения $p_{1А–2А}$ = 0,758			
Gardnerella vaginalis	5,00 ± 0,00	5,33 ± 0,58	5,25 ± 0,48	6,00 ± 0,00
	p = 0,705		p = 0,492	
	До лечения $p_{1А–2А}$ = 0,381 После лечения $p_{1А–2А}$ = 0,910			

Таким образом, антимикробный эффект низкочастотного ультразвука в отношении условно патогенной микрофлоры выше по сравнению с двухэтапной лекарственной терапией.

При сравнительной оценке микробиоценоза влагалища (по классификации Е. Ф. Кира, 2001) до лечения обе группы были однородны (p = 1,000): у 80,0 % пациенток в каждой группе (n = 16) были выявлены воспалительные изменения, мазка типа нормоценоз не было выявлено ни у одной пациентки. После лечения в обеих группах было выявлено статистически значимое уменьшение количества мазков воспалительного типа (**p < 0,05**), при этом вероятность ошибки была меньше в группе 2А. Восстановление микробиоценоза влагалища до нормоценоза в группе 1А наблюдалось в 10,0 % случаев, в группе 2А – в 35,0 % случаев. Сравнительная характеристика динамики микробиоценоза влагалища у пациенток группы 1А и группы 2А представлена в таблице 49.

Таблица 49 – Сравнительная характеристика динамики микробиоценоза влагалища у пациенток группы 1А и группы 2А

Тип биоценоза	Группа 1А (n = 20)		Группа 2А (n = 20)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Нормоценоз	0 (0)	2 (10,0 %)	0 (0)	7 (35,0 %)
Промежуточный тип	3 (15,0 %)	10 (50,0 %)	3 (15,0 %)	7 (35,0 %)
Дисбиоз влагалища	1 (5,0 %)	2 (10,0 %)	1 (5,0 %)	1 (5,0 %)
Вагинит (воспалительный тип мазка)	16 (80,0 %)	6 (30,0 %)	16 (80,0 %)	5 (25,0 %)
Уровень значимости, p	**p = 0,006**		**p = 0,001**	
	До лечения $p_{1А–2А} = 1,000$ После лечения $p_{1А–2А} = 0,292$			

Таким образом, эффективность терапии в виде ликвидации жалоб пациенток в группе 2А после терапии НЧУЗ составила 75,0 %, в группе 1А после двухэтапной лекарственной терапии – 57,1 %. Положительная динамика после

лечения в виде отсутствия гиперемии эпителия шейки матки, влагалища в группе 2А составила 65,0 %, в группе 1А – 60,0 %. Купирование патологических выделений из цервикального канала, влагалища наблюдалось в 50,0 % случаев в группе 2А и в 45,0 % случаев в группе 1А. В группе 2А частота нормальных кольпоскопических картин после лечения была выше, при этом в 2 случаях (10,0 %) произошла эпителизация эктопии цилиндрического эпителия. В обеих группах было выявлено статистически значимое снижение количества лейкоцитов в цервикальном канале и влагалище, снижение спектра выявленных микроорганизмов – представителей условно патогенной флоры при обследовании цервикального канала в обеих группах, однако вероятность ошибки была меньше в группе 2А. Восстановление микробиоценоза влагалища до нормоценоза чаще наблюдалось в группе 2А после терапии НЧУЗ – в 35,0 % случаев. Рецидивы воспалительного процесса в течение года после двухэтапной лекарственной терапии наблюдались у 8 пациенток (40,0 %), после терапии НЧУЗ – у 6 пациенток (30,0 %), в том числе в каждой группе было по одной пациентке, кормящей ребенка грудью. Данных о каких-либо побочных эффектах и плохой переносимости лечения пациентками обеих групп отмечено не было.

3.6. Сравнительная характеристика эффективности лечения ВПЧ-ассоциированного хронического цервицита с использованием ультразвуковой кавитации и лекарственной терапии

Для сравнения эффективности ультразвуковой кавитации и двухэтапной лекарственной терапии в лечении ВПЧ-ассоциированного цервицита нами была изучена эффективность лечения у пациенток группы 1Б (n = 40) и пациенток группы 2Б (n = 45). Пациенткам группы 1Б проводилась лекарственная терапия препаратом инозин пранобекс согласно действующей инструкции к препарату; пациенткам группы 2Б проводилось лечение кавитированной низкочастотным ультразвуком дистиллированной водой.

В ходе исследования была проведена сравнительная оценка данных анамнеза и результатов обследования: цитология и расширенная кольпоскопия оценивались через 3 месяца после лечения, тест на ВПЧ ВКР в цервикальном эпителии методом количественной ПЦР в режиме реального времени оценивался через 6 месяцев после лечения.

Возраст пациенток обеих групп варьировал от 19 до 44 лет с медианой 28,5 года в группе 1Б и 28,0 года в группе 2Б. В обеих группах преобладали работающие пациентки с постоянным половым партнером в зарегистрированном браке, не имеющие никотиновой зависимости. В группе 2Б большинство пациенток имели высшее образование (53,3 %, n = 24), в группе 1Б – среднее специальное (50,0 %, n = 20), однако различия не были статистически значимыми (p = 0,120). Таким образом, обе группы были сопоставимы по социальному статусу (таблица 50).

Таблица 50 – Социальный статус пациенток группы 1Б и 2Б

Показатель	Группа 1Б (n = 40)	Группа 2Б (n = 45)	Уровень значимости, p
Возраст, Me [P_{25}–P_{75}] 95 % ДИ	28,5 [24,3–34,8] 27,46…31,84	28,0 [25,0–32,0] 27,18…31,00	p = 0,785
Образование, абс. (%): - высшее - неоконченное высшее - среднее специальное	 18 (45,0 %) 2 (5,0 %) 20 (50,0 %)	 24 (53,3 %) 7 (15,6 %) 14 (31,1 %)	p = 0,110
Трудоустройство, абс. (%): - работают - не работают	 34 (85,0 %) 6 (15,0 %)	 30 (66,7 %) 15 (33,3 %)	p = 0,050
Семейное положение, абс. (%): - брак зарегистрирован - брак не зарегистрирован - не замужем	 22 (55,0 %) 8 (20,0 %) 10 (25,0 %)	 25 (55,6 %) 6 (13,3 %) 14 (31,1 %)	p = 0,653
Никотиновая зависимость, абс. (%): - нет - есть	 29 (72,5 %) 11 (27,5 %)	 39 (86,7 %) 6 (13,3 %)	p = 0,103

При анализе соматических заболеваний в анамнезе также не было обнаружено достоверных различий, что представлено в таблице 51.

Таблица 51 – Соматические заболевания в анамнезе пациенток групп 1Б и 2Б

Соматическая патология	Группа 1Б (n = 40)		Группа 2Б (n = 45)		Уровень значимости, p
	Абс.	%	Абс.	%	
Сердечно-сосудистые заболевания	8	20,0	12	26,7	0,092
Заболевания ЖКТ и желчевыводящих путей	8	20,0	8	17,8	0,794
Анемия	0	0	4	8,9	0,053
Заболевания ЛОР-органов	3	7,5	1	2,2	0,338
Заболевания органов дыхания	1	2,5	1	2,2	1,000
Заболевания органов зрения	4	10,0	10	22,2	0,093
Заболевания почек и мочевыводящих путей	3	7,5	8	17,8	0,159
Варикозная болезнь нижних конечностей	2	5,0	1	2,2	0,599
Заболевания щитовидной железы	1	2,5	3	6,7	0,619
Ожирение	3	7,5	1	2,2	0,338
Лабиальный герпес рецидивирующий	0	0	1	2,2	1,000
Детские инфекции	25	62,5	35	77,7	0,084
Аллергия	6	15,0	13	28,9	0,076

При анализе гинекологических заболеваний пациенток обеих групп достоверной разницы между группами выявлено не было (таблица 52).

Таблица 52 – Гинекологический анамнез пациенток группы 1Б и группы 2Б

Гинекологические заболевания	Группа 1Б (n = 40)		Группа 2Б (n = 45)		Уровень значимости, p
	Абс.	%	Абс.	%	
Эктопия шейки матки без деструктивного лечения	11	27,5	16	35,6	0,426
Эктопия шейки матки с деструктивным лечением	5	12,5	11	24,4	0,144
Дисплазия шейки матки	0	0	2	4,4	0,177
Хронический цервицит	3	7,5	0	0	0,053
Хронический эндометрит, сальпингоофорит	6	15,0	5	11,1	0,749
Кандидозный вагинит	3	7,5	6	13,3	0,186
Хламидийная инфекция	4	10,0	9	20,0	0,201
Микоплазменная инфекция	1	2,5	2	4,4	0,628
Уреаплазменная инфекция	2	5,0	1	2,2	0,155
Гонорея	0	0	2	4,4	0,177
Трихомонадная инфекция	0	0	1	2,2	0,343
Папилломавирусная инфекция	0	0	3	6,7	0,251
Аногенитальные бородавки	3	7,5	0	0	0,100
Цитомегаловирусная инфекция	1	2,5	0	0	0,471
Генитальный герпес	0	0	4	8,9	0,119
Дисбиоценоз влагалища	2	5,0	4	8,9	0,679
Миома матки	1	2,5	1	2,2	1,000
Опухоль яичника	0	0	2	4,4	0,496
СПКЯ	0	0	2	4,4	0,496
Бесплодие	1	2,5	0	0	0,471

Медиана возраста менархе в обеих группах составила 13 лет, начала половой жизни – 18 лет. По промискуитету группы также были однородны: медиана количества половых партнеров за год составила 1 в обеих группах, за весь период половой жизни в группе 1Б – 3, в группе 2Б – 4 половых партнера. Сравнительная характеристика возраста менархе, начала половой жизни, промискуитета представлена в таблице 53.

Таблица 53 – Сравнительная характеристика возраста менархе, начала половой жизни, промискуитета в группе 1Б и группе 2Б

В Me [P_{25}–P_{75}], 95 % ДИ

Показатель	Группа 1Б (n = 40)	Группа 2Б (n = 45)	Уровень значимости, p
Возраст менархе	13,0 [13,0–14,0] 12,94…13,76	13,0 [12,0–14,0] 12,67…13,37	p = 0,174
Возраст начала половой жизни	18,0 [16,3–19,0] 17,12…18,28	18,0 [16,0–18,0] 16,94…18,39	p = 0,686
Половых партнеров за год	1 [1–1] 0,96…1,29	1 [1–1] 0,93…1,15	p = 0,662
Половых партнеров всего	3 [2–4] 2,64…4,16	4 [2–5] 3,18…7,71	p = 0,062

По общему количеству беременностей группы были однородны. В обеих группах преобладали пациентки с наличием беременностей в анамнезе: 64,4 % (n = 29) в группе 2Б и 72,5 % (n = 29) в группе 1Б. Статистически значимые различия были выявлены по количеству хирургических абортов в группах с преобладанием в группе 1Б. Результаты статистической обработки данных репродуктивного анамнеза представлены в таблицах 54–55.

Таблица 54 – Сравнительная характеристика данных репродуктивного анамнеза в группах 1Б и 2Б

Беременности	Группа 1Б (n = 40)		Группа 2Б (n = 45)		Уровень значимости, p
	Абс.	%	Абс.	%	
Беременности	29	72,5	29	64,4	p = 0,426
Роды	26	65,0	25	55,6	p = 0,375
Хирургические аборты	22	55,0	13	28,9	**p = 0,015**
Самопроизвольные аборты	7	17,5	8	17,8	p = 0,973

Таблица 55 – Сравнительная характеристика данных репродуктивного анамнеза пациенток групп 1Б и 2Б (количество на 1 пациентку)

Беремен-ности	Группа 1Б (n = 40)			Группа 2Б (n = 45)			Уровень значимости, p
	min	max	Me [P_{25}–P_{75}] 95 % ДИ	min	max	Me [P_{25}–P_{75}] 95 % ДИ	
Беремен-ности	0	7	2,00 [0,00–4,00] 1,59…2,96	0	10	1,00 [0,00–2,00] 0,90…2,07	p = 0,064
Роды	0	3	1,00 [0,00–1,75] 0,67…1,23	0	2	1,00 [0,00–1,00] 0,48…0,90	p = 0,191
Хир. аборты	0	5	1,00 [0,00–2,00] 0,67…1,48	0	6	0,00 [0,00–1,00] 0,21…0,94	**p = 0,014**
Сам. аборты	0	3	0,00 [0,00–0,00] 0,05…0,45	0	3	0,00 [0,00–0,00] 0,05…0,39	p = 0,984

Предпочтительным методом контрацепции у подавляющего большинства пациенток обеих групп являлась барьерная (60,0 %, n = 27 в группе 2Б и 72,5 %, n = 29 в группе 1Б). На втором месте по частоте использования в группе 2Б была гормональная контрацепция (22,2 %, n = 10), а в группе 1Б по 12,5 % пациенток использовали гормональную и внутриматочную контрацепцию, однако различия не были статистически значимыми (p = 0,067). Сравнительная характеристика методов контрацепции представлена в таблице 56.

Таблица 56 – Сравнительная характеристика методов контрацепции, применяемых пациентками групп 1Б и 2Б

Метод контрацепции	Группа 1Б (n = 40)		Группа 2Б (n = 45)	
	Абс.	%	Абс.	%
Барьерная	29	72,5	27	60,0
Гормональная	5	12,5	10	22,2
Внутриматочная	5	12,5	0	0
Спермициды	0	0	2	4,4
Прерванный половой акт	1	2,5	2	4,4
Не пользуются (планируют беременность)	0	0	4	8,9
Уровень значимости, p	p = 0,067			

По результатам цитологического исследования соскоба с экзоцервикса и эндоцервикса до лечения выявлено достоверное отличие между группами (**p = 0,025**): в группе 1Б количество мазков типа NILM составило 72,5 %; 27,5 % – мазки типа LSIL согласно терминологической системе Бетесда. В группе 2Б большинство мазков – 91,1 % укладывалось в разряд NILM. Сравнительная характеристика результатов цитологического исследования мазков с эпителия шейки матки пациенток групп 1Б и 2Б до лечения представлена в таблице 57.

Таблица 57 – Сравнительная характеристика результатов цитологического исследования в группах 1Б и 2Б

Результат цитологии	Группа 1Б (n = 40)		Группа 2Б (n = 45)	
	Абс.	%	Абс.	%
NILM	29	72,5	41	91,1
LSIL	11	27,5	3	6,7
HSIL	0	0	1	2,2
Уровень значимости, p	**p = 0,025**			

После лечения в обеих группах преобладали мазки типа NILM – 100 % в группе 2Б и 95,0 % в группе 1Б. В группе 1Б 2 мазка были отнесены к разряду LSIL и HSIL (по 2,5 %). Статистически значимой разницы при этом обнаружено не было (p = 0,316).

Всем пациенткам перед началом лечения было проведено расширенное кольпоскопическое исследование. В обеих группах у большинства пациенток (90,0 % в группе 1Б и 71,2 % в группе 2Б) была зафиксирована аномальная кольпоскопическая картина с преобладанием поражения I степени (57,5 % в группе 1Б и 46,7 % в группе 2Б). При этом в группе 1Б на втором месте по частоте были выявлены неспецифические признаки (32,5 %), а в группе 2Б – другие кольпоскопические картины (28,9 %). После лечения больше нормальной кольпоскопической картины было обнаружено в группе 2Б. Различия между группами как до лечения, так и после лечения оказались статистически значимыми (**p = 0,032**; **p = 0,004**). Сравнительная характеристика результатов РКС пациенток обеих групп представлена в таблице 58.

Таблица 58 – Сравнительная характеристика результатов РКС пациенток группы 1Б и группы 2Б до и после лечения

Кольпоскопическое заключение	Группа 1Б (n = 40)		Группа 2Б (n = 45)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1	2	3	4	5
Тип зоны трансформации				
ЗТ I типа, эктопия шейки матки	13 (32,5 %)	11 (27,5 %)	22 (48,9 %)	12 (26,7 %)
ЗТ II типа	17 (42,5 %)	17 (42,5 %)	15 (33,3 %)	25 (55,6 %)
ЗТ III типа	10 (25,0 %)	12 (30,0 %)	8 (17,8 %)	8 (17,8 %)
Уровень значимости, p	**p = 0,046**		**p = 0,002**	
	До лечения $p_{1Б–2Б} = 0,305$ После лечения $p_{1Б–2Б} = 0,353$			
Кольпоскопическая картина				
Нормальная КСК	0 (0)	23 (57,5 %)	0 (0)	38 (84,4 %)

Продолжение таблицы 58

1	2	3	4	5
Аномальная КСК – неспецифические признаки	13 (32,5 %)	9 (22,5 %)	8 (17,8 %)	0 (0)
Аномальная КСК – поражение I степени	23 (57,5 %)	6 (15,0 %)	21 (46,7 %)	3 (6,7 %)
Аномальная КСК – поражение II степени	0 (0)	0 (0)	3 (6,7 %)	2 (4,4 %)
Другие кольпоскопические картины	4 (10,0 %)	2 (5,0 %)	13 (28,9 %)	2 (4,4 %)
Уровень значимости, p	**p < 0,001**		**p < 0,001**	
	До лечения $\mathbf{p_{1Б–2Б} = 0,032}$ После лечения $\mathbf{p_{1Б–2Б} = 0,004}$			

Всем пациенткам обеих групп было проведено патоморфологическое исследование биоптата шейки матки. Наличие хронического цервицита в стадии активности воспалительного процесса являлось критерием включения пациенток в исследование. При этом было выявлено, что обе группы были сопоставимы: и в группе 1Б, и в группе 2Б преобладал хронический цервицит умеренной и высокой степени активности воспалительного процесса без статистически значимой разницы между группами (p = 0,533). Результаты гистологического исследования представлены в таблице 59.

Таблица 59 – Результаты гистологического исследования биоптата шейки матки в группе 1Б и группе 2Б

Результат гистологии	Группа 1Б (n = 40)		Группа 2Б (n = 45)		Уровень значимости, p
	Абс.	%	Абс.	%	
Хронический цервицит	40	100	45	100	p = 0,533
- слабоактивный	5	12,5	9	20,0	
- умеренно активный	22	55,0	20	44,4	
- высокоактивный	13	32,5	16	35,6	

При ВПЧ-тестировании до начала терапии преобладал 16-й генотип в обеих группах (57,5 % в группе 1Б и 40,0 % в группе 2Б), на втором месте по частоте встречаемости в группе 2Б был 58-й генотип (22,2 %), в группе 1Б – 52-й генотип (17,5 %), при этом в обеих группах достаточно часто наблюдалось сочетание нескольких генотипов вируса (32,5 и 30,0 % соответственно). После лечения также преобладал 16-й генотип в обеих группах. Динамика встречаемости генотипов ВПЧ в группах 1Б и 2Б до и после лечения (препарат инозин пранобекс в группе 1Б и терапия НЧУЗ в группе 2Б) представлена в таблице 60.

Таблица 60 – Динамика встречаемости генотипов ВПЧ в группах 1Б и 2Б до и после лечения

В абс. (%)

Типы ВПЧ	Группа 1Б (n = 40)		Группа 2Б (n = 45)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
16	**23 (57,5 %)**	**12 (30,0 %)**	**18 (40,0 %)**	**16 (35,6 %)**
18	2 (5,0 %)	1 (2,5 %)	5 (11,1 %)	2 (4,4 %)
31	5 (12,5 %)	4 (10,0 %)	6 (13,3 %)	1 (2,2 %)
33	4 (10,0 %)	3 (7,5 %)	6 (13,3 %)	5 (11,1 %)
35	2 (5,0 %)	0 (0)	3 (6,7 %)	3 (6,7 %)
39	3 (7,5 %)	2 (5,0 %)	2 (4,4 %)	1 (2,2 %)
45	4 (10,0 %)	2 (5,0 %)	0 (0)	0 (0)
51	4 (10,0 %)	3 (7,5 %)	2 (4,4 %)	2 (4,4 %)
52	**7 (17,5 %)**	3 (7,5 %)	5 (11,1 %)	2 (4,4 %)
56	3 (7,5 %)	2 (5,0 %)	1 (2,2 %)	1 (2,2 %)
58	2 (5,0 %)	0 (0)	**10 (22,2 %)**	4 (8,9 %)
59	4 (10,0 %)	1 (2,5 %)	2 (4,4 %)	1 (2,2 %)
66	0 (0)	1 (2,5 %)	2 (4,4 %)	1 (2,2 %)
68	2 (5,0 %)	1 (2,5 %)	1 (2,2 %)	4 (8,9 %)
Уровень значимости, p	**p < 0,001**		**p = 0,006**	
	До лечения $p_{1Б–2Б} = 0,175$ После лечения $p_{1Б–2Б} = 0,537$			

Из представленной таблицы видно статистическое значимое уменьшение количества генотипов в каждой из групп после проведенного лечения, но вероятность ошибки при этом меньше в группе 1Б.

Рисунок 8 графически отображает полученные результаты.

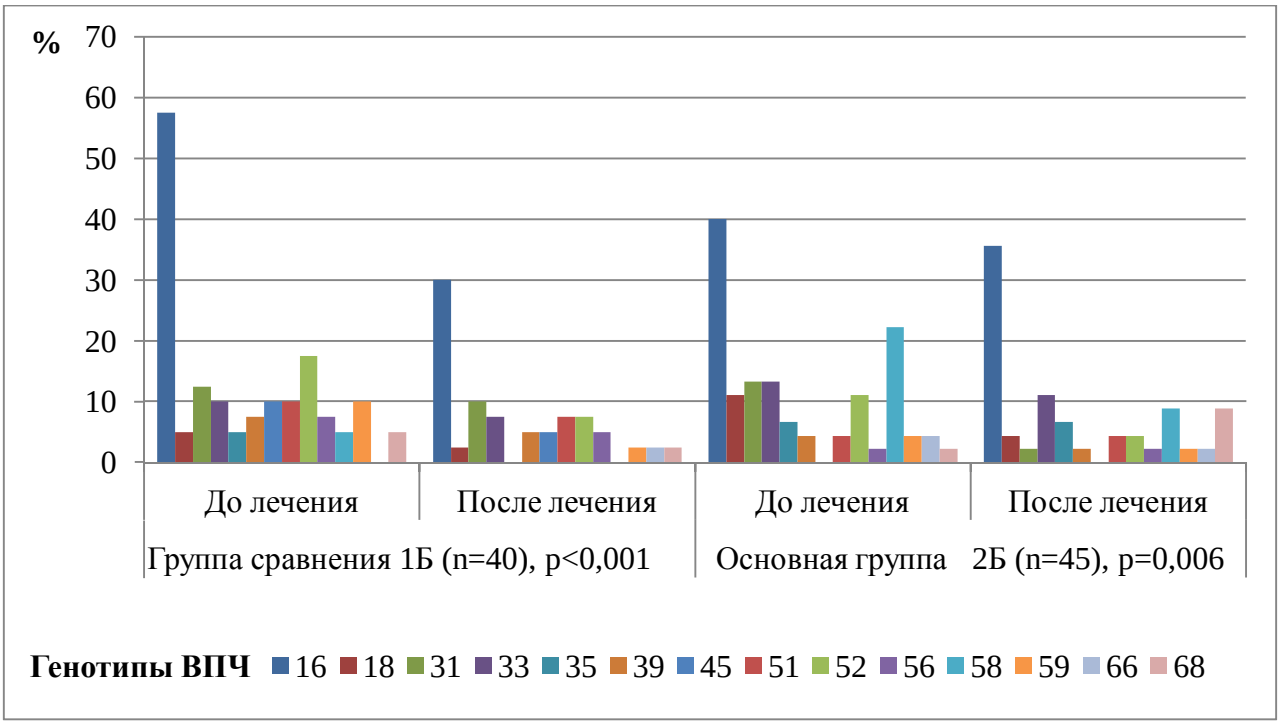


Рисунок 8 – Динамика встречаемости генотипов ВПЧ в группах 1Б и 2Б до и после лечения

Вирусная нагрузка также достоверно снизилась на фоне лечения как в группе 2Б, так и в группе 1Б (**$p < 0,001$**) без статистической разницы между группами ($p = 0,857$), что представлено в таблице 61.

Таблица 61 – Динамика вирусной нагрузки ВПЧ в группах 1Б и 2Б до и после лечения

Вирусная нагрузка, lg	Группа 1Б (n = 40)		Группа 2Б (n = 45)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Me [P_{25}–P_{75}] min–max	5,14 [3,55–6,12] 1,94–8,00	3,06 [0,00–5,04] 0,00–9,70	4,34 [3,12–5,65] 1,35–7,73	2,26 [0,00–5,07] 0,00–8,00
Уровень значимости, p в каждой из групп	**p < 0,001**		**p < 0,001**	
Уровень значимости, p между группами	До лечения $p_{1Б–2Б} = 0,073$ После лечения $p_{1Б–2Б} = 0,857$			

Сравнение эффективности ультразвуковой кавитации в терапии ВПЧ-ассоциированного цервицита и лекарственной терапии представлено в таблице 62.

Таблица 62 – Эффективность терапии папилломавирусной инфекции: лекарственная терапия и НЧУЗ

В абс. (%)

Показатель	Лекарственная терапия (группа 1Б, n = 40)			Терапия НЧУЗ (группа 2Б, n = 45)		
	До лечения	После лечения	Эффек-тивность	До лечения	После лечения	Эффек-тивность
Обнаружение ВПЧ (эффективность в элиминации вируса)	40 (100 %)	25 (62,5 %)	**37,5 %**	45 (100 %)	31 (68,9 %)	**31,1 %**

Таким образом, эффективность лекарственной терапии папилломавирусной препаратом инозин пранобекс оказалась выше, чем терапии низкочастотным ультразвуком.

Результаты исследования, представленные в этой главе, опубликованы:

1. Камалова, Е. Ю. Сравнительная характеристика лечебного эффекта ультразвуковой кавитации на цервикальную интраэпителиальную неоплазию легкой степени (CIN I) и вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска / Е. Ю. Камалова, Т. В. Узлова // Уральский медицинский журнал. – 2015. – № 5 (128). – С. 35–39.

2. Камалова, Е. Ю. Эффективность метода УЗО в лечении ВПЧ-ассоциированного цервицита / Е. Ю. Камалова, Т. В. Узлова, С. Л. Черных // Материалы II Южноуральского форума перинатологов, акушеров-гинекологов, неонатологов. – Челябинск, 2015. – С. 96–98.

3. Камалова, Е. Ю. Возможности низкочастотного ультразвукового орошения шейки матки в лечении хронических цервицитов / Е. Ю. Камалова, Т. В. Узлова // Тезисы IX общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии». – Сочи, 2016. – С. 40–41.

4. Камалова, Е. Ю. Новое направление в лечении хронического цервицита [Электронный ресурс] / Е. Ю. Камалова, Т. В. Узлова, Ю. С. Шишкова, А. Д. Липская, Т. Н. Шамаева // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 3. – Режим доступа: http://www.science-education.ru/article/view?id=26411.

5. Камалова, Е. Ю. Оптимизация лечения хронического цервицита / Е. Ю. Камалова, Т. В. Узлова, Т. Н. Шамаева // Уральский медицинский журнал. – 2017. – № 5 (149). – С. 135–139.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время патологии шейки матки уделяется повышенное внимание в связи с увеличением частоты встречаемости цервикальных интраэпителиальных неоплазий и частого неблагоприятного исхода в виде злокачественных заболеваний шейки матки среди пациенток молодого репродуктивного возраста [44, 109]. Занимая общее 5-е место по распространенности, рак шейки матки остается наиболее важной проблемой гинекологической помощи в России [106].

На сегодняшний день является несомненным тот факт, что хроническое воспаление шейки матки, независимо от инфекта, при рецидивирующем характере достоверно увеличивает частоту тяжелых интраэпителиальных поражений [39, 65, 69, 76, 82, 122] и рака шейки матки [3, 5, 61, 87, 135].

Вышеизложенное является особенно актуальным в связи с тем, что в 25–48 % случаев хронический цервицит протекает бессимптомно [43, 44], что повышает частоту позднего и, следовательно, менее эффективного, лечения, а также риск осложнений. По данным ряда авторов, эффективность различных методов лечения хронического цервицита варьирует в пределах от 50 до 94 %, при этом рецидивы встречаются с частотой не менее 20–30 % [12, 18, 41], а эффективность терапии антибиотиками составляет только около 60 % [173].

Традиционное лечение хронического цервицита комплексное и заключается в применении антибактериальных препаратов с учетом чувствительности выявленных возбудителей заболеваний и в нормализации биоценоза нижних отделов генитального тракта. Полимикробная этиология инфекционных заболеваний, селекция устойчивых штаммов микроорганизмов приводят к неэффективности антибактериальных препаратов первого ряда выбора [193]. Антибиотики, снижая колонизационную резистентность влагалища и кишечника, увеличивают проницаемость слизистой оболочки, способствуя тем самым проникновению условно патогенных микроорганизмов в кровяное русло,

внутренние органы, развитию вторичного очага инфекции и аллергизации организма, что в результате приводит к неполноценному и незавершенному лечению [92].

Причиной неэффективности терапии и рецидивов также может быть наличие бактериальных пленок, в составе которых бактерии, адаптируясь к гетерогенным микронишам (периферические слои биопленок более аэрированы по сравнению с центральными частями, где образуется анаэробная микрониша), образуют множество фенотипов с широкими метаболическими и репликативными свойствами, в результате чего оказываются защищенными от действия факторов резистентности хозяина и антибактериальных препаратов [32]. В такой ситуации, без предварительного разрушения бактериальных пленок, назначение пробиотиков бесперспективно, поскольку привносимым извне молочнокислым культурам попросту не достанется экологической ниши – конкуренция между микроорганизмами очень высока [13]. Кроме того, на сегодняшний день уже нет сомнений в том, что понятие нормы для микробиоценоза влагалища различается не только у женщин разного возраста, но и у представительниц разных этнических групп и даже разных географических мест. В этой связи важно не столько провести дотацию недостающих лактобацилл, сколько обеспечить восстановление собственного уникального видового состава лактобактерий, например, за счет снижения pH [34].

Преодолеть вышеизложенные трудности может терапия кавитированной низкочастотным ультразвуком дистиллированной водой.

Кавитация – основной фактор, обусловливающий гибель бактерий, вирусов и грибов в ультразвуковом поле. Бактерицидный эффект НЧУЗ, позволяющий исключить применение антибактериальных и антисептических препаратов, объясняется воздействием гидравлического удара и выделением тепла, образующихся при захлопывании кавитационных пузырьков в результате сжатия среды, на клеточную стенку микроорганизмов с ее тепловым и механическим повреждением, а также активацией свободнорадикального окисления, деполяризацией и изменением проницаемости клеточных мембран.

Бактерицидный эффект усиливается благодаря механическому разрушению бактериальных пленок в результате воздействия жидкости, выходящей из наконечника пистолета, и благодаря процессу кавитационного барботирования [56, 103, 104, 134]. При этом происходит резкое уменьшение количества условно патогенной флоры, а популяция лактобактерий, находящаяся в основании бактериальной пленки (анаэробная ниша) у стенок влагалища, страдает от НЧУЗ меньше, в результате начинает усиленно размножаться, что способствует восстановлению нормоценоза влагалища и закислению pH среды. Кроме того, перекись водорода, образующаяся в результате кавитации, сама является слабой кислотой. Таким образом, ультразвуковая кавитация исключает необходимость применения 2-го этапа терапии в виде назначения препаратов пробиотиков или кислот. Применение в качестве среды дистиллированной воды позволяет исключить риск возникновения аллергических реакций и снижает медикаментозную нагрузку на организм пациенток.

На первом этапе нашего исследования для изучения противомикробной активности кавитированной низкочастотным ультразвуком дистиллированной воды в отношении микрофлоры генитального тракта женщин нами было проведено описательное исследование, в которое были включены 15 пациенток репродуктивного возраста с диагнозом хронический цервицит. Установлено достоверное снижение степени бактериальной обсемененности слизистой оболочки цервикального канала на 73,3 % ($p = 0,001$), при этом статистически значимо уменьшилась частота обнаружения Enterococcus faecalis ($p = 0,042$) и Staphylococcus epidermidis ($p = 0,038$). В результате исследования содержимого заднего свода влагалища при посеве на хромогенный агар UTI (SIFIN, Германия) после орошения влагалища кавитированной дистиллированной водой наблюдалось достоверное снижение количества культивируемых форм микроорганизмов на 66,7 % ($p = 0,006$), при этом отмечено значительное снижение частоты выделения и степени бактериальной обсемененности влагалища Enterococcus faecalis ($p = 0,041$) и исчезновение Corinebacterium spp. ($p = 0,027$), E. coli, Micrococcus spp., Citrobacter spp. Количество лактобактерий в заднем своде

влагалища при оценке методом ПЦР в режиме реального времени (медиана, ГЭ/мл, P_{25}–P_{75}) до УЗО составило 5,1 [3,8–6,0], после орошения – 5,4 [4,7–6,1] ($p = 0,555$), из чего следует, что метод ультразвуковой кавитации с применением дистиллированной воды не влияет на количество лактобактерий во влагалище.

На втором этапе нами было проведено когортное исследование с проспективной когортой, в котором 125 пациенток с хроническим цервицитом в зависимости от применяемого метода лечения были распределены в две группы, в каждой из которых была выделена подгруппа пациенток с ВПЧ-ассоциированным хроническим цервицитом. Эффективность лечения в группах была оценена после завершения курса лечения и в течение последующего года.

Группа 1 – лекарственная терапия хронического цервицита (группа сравнения – 60 пациенток):

- 1А – двухэтапная лекарственная терапия хронического неспецифического цервицита препаратом комбинированного действия, на 2-м этапе использовался препарат лактобактерий ($n = 20$);

- 1Б – лекарственная терапия хронического цервицита, ассоциированного с папилломавирусной инфекцией, препаратом инозин пранобекс ($n = 40$).

Лекарственная терапия проводилась согласно Национальному руководству по гинекологии, разработанному и рекомендованному Российским обществом акушеров-гинекологов и Ассоциацией медицинских обществ по качеству (2009).

Группа 2 – терапия кавитированной низкочастотным ультразвуком дистиллированной водой (основная группа – 65 пациенток):

- 2А – хронический неспецифический цервицит ($n = 20$);

- 2Б – хронический цервицит, ассоциированный с папилломавирусной инфекцией ($n = 45$).

Орошение слизистой оболочки шейки матки и влагалища кавитированной низкочастотным ультразвуком дистиллированной водой проводилось в фолликулярную фазу менструального цикла в количестве 5 сеансов ежедневно (допускался перерыв 1–2 дня) по 3 мин при помощи аппарата «Кавитар» и оригинального вагинального зеркала.

Все пациентки были сопоставимы по возрасту, уровню образования, семейному положению, социальному статусу. При анализе соматических заболеваний, данных гинекологического и репродуктивного анамнеза значимых различий между группами выявлено не было.

При анализе двухэтапной лекарственной терапии хронического неспецифического цервицита у пациенток группы 1А (n = 20) клиническая эффективность (отсутствие жалоб у пациенток после лечения) составила 57,1 %. При контрольном гинекологическом осмотре через 1 месяц после лечения гиперемия эпителия шейки матки, влагалища сохранилась лишь в 6 случаях (30,0 %), эффективность терапии составила 67,7 %. Патологические выделения из цервикального канала, влагалища после лечения были выявлены в 10 случаях (50,0 %), эффективность терапии составила 47,4 %. Выявлено достоверное уменьшение частоты обнаружения условно патогенной флоры при обследовании слизистой цервикального канала ($p = 0,002$) и уменьшение количества лейкоцитов в цервикальном канале ($p = 0,005$) и в заднем своде влагалища ($p = 0,009$) на фоне двухэтапной лекарственной терапии. При анализе спектра выявленных представителей условно патогенной микрофлоры при бактериологическом исследовании содержимого цервикального канала пациенток группы 1А до и после лечения не было выявлено изменения видового состава микроорганизмов. После лечения наблюдалось восстановление микроценоза влагалища до нормоценоза, однако только в 10,0 % случаев. Рецидивы воспалительного процесса в течение года после местной двухэтапной лекарственной терапии наблюдались у 8 пациенток (40,0 %). Побочных эффектов и плохой переносимости препаратов пациентками зафиксировано не было.

При анализе лечения пациенток группы 2А (n = 20) кавитированной НЧУЗ дистиллированной водой клиническая эффективность (отсутствие жалоб у пациенток после лечения) составила 75,0 % (в группе 1А – 57,1 %). Контрольный гинекологический осмотр через 1 месяц после лечения выявил гиперемию эпителия шейки матки, влагалища в 5 случаях (25,0 %), эффективность лечения составила 72,2 % (в группе 1А – 67,7 %). Патологические выделения

из цервикального канала, влагалища после кавитации были зафиксированы также в 5 случаях (25,0 %), эффективность терапии составила 66,7 % (в группе 1А – 47,4 %). Выявлено статистически значимое уменьшение количества лейкоцитов в цервикальном канале ($p = 0,003$) и в заднем своде влагалища ($p < 0,001$). Результаты микробиологического обследования также показали достоверное уменьшение частоты обнаружения условно патогенной флоры при обследовании слизистой цервикального канала ($p = 0,001$). При оценке динамики микробиологических показателей содержимого цервикального канала до и после лечения отмечено значительное снижение степени микробной обсемененности Enterococcus faecalis. После лечения было выявлено статистически значимое уменьшение количества мазков воспалительного типа ($p = 0,001$). Восстановление микробиоценоза влагалища до нормоценоза наблюдалось в 35,0 % случаев (в группе 1А – в 10,0 % случаев). Рецидивы воспалительного процесса в течение года после терапии НЧУЗ наблюдались у 6 пациенток (30,0 %), в группе 1А – у 8 пациенток (40,0 %). Каких-либо побочных эффектов и плохой переносимости лечения отмечено не было.

При лекарственной терапии хронического цервицита, ассоциированного с ПВИ, препаратом инозин пранобекс пациенток группы 1Б частота элиминации ВПЧ ВКР составила 37,5 %. В 35,0 % случаев была выявлена положительная динамика в виде уменьшения вирусной нагрузки. На фоне приема препарата инозин пранобекс 5 пациенток (12,5 %) отметили побочный эффект в виде диспептических явлений (тошнота, дискомфорт в эпигастрии), однако только у 1 пациентки это явилось причиной прекращения лечения, остальные 4 пациентки назначенный курс терапии закончили.

Эффективность терапии ВПЧ-ассоциированного хронического цервицита кавитированной низкочастотным ультразвуком дистиллированной водой в группе пациенток 2Б оказалась ниже по сравнению с лечением препаратом инозин пранобекс – частота элиминации ВПЧ ВКР составила 31,1 %. Однако при этом уменьшение вирусной нагрузки наблюдалось в 44,4 % случаев. Наибольшая эффективность лечения кавитированной НЧУЗ дистиллированной водой

(элиминация вируса или уменьшение вирусной нагрузки) наблюдалась при клинически малозначимой вирусной нагрузке ВПЧ (менее 3 lg) и составила 63,8 %. При клинически значимой вирусной нагрузке (3–5 lg) эффективность составила 50,9 %. При повышенной вирусной нагрузке (более 5 lg) – 35,9 %. Плохой переносимости пациентками лечения, отказа от лечения выявлено не было.

Таким образом, в результате проведенного исследования нами доказана клинико-микробиологическая эффективность терапии хронического цервицита с использованием кавитированной низкочастотным ультразвуком дистиллированной воды. Полученные нами данные также указывают на более высокую эффективность лечения НЧУЗ по сравнению с местной двухэтапной терапией хронического неспецифического цервицита. При хроническом цервиците, ассоциированном с папилломавирусной инфекцией, наибольшая эффективность лечения кавитированной низкочастотным ультразвуком дистиллированной водой наблюдалась при клинически малозначимой вирусной нагрузке ВПЧ (менее 3 lg).

С целью расчета экономической эффективности предложенного метода лечения хронического цервицита по сравнению с медикаментозным лечением были использованы цены, предлагаемые самой экономичной интернет-аптекой города Челябинска. Стоимость двухэтапной лекарственной терапии для одной пациентки с применением комбинированного местного препарата (по схеме 1 раз в день) и местного препарата-пробиотика (по схеме 2 раза в день) составляет от 958 рублей до 1533 рублей (наиболее часто применяемые препараты) на курс 14 дней. Лечение методом ультразвуковой кавитации денежных затрат со стороны пациенток не потребовало.

Перспективами дальнейшей разработки темы являются изучение возможности использования кавитированной низкочастотным ультразвуком дистиллированной воды в лечении пациенток с хроническим кандидозным цервицитом, вагинитом, вызванным разными штаммами грибов рода Candida; а также изучение возможности применения предложенного метода в лечении пациенток с бактериальным вагинозом.

ВЫВОДЫ

1. Орошение слизистой оболочки влагалища и шейки матки кавитированной низкочастотным ультразвуком дистиллированной водой снижает степень бактериальной обсемененности условно патогенной флорой слизистой оболочки цервикального канала на 73,3 %, эпителия влагалища – на 66,7 %, не влияя при этом на количество лактобактерий, что позволяет использовать данный метод в лечении инфекционной патологии нижнего отдела генитального тракта женщин.

2. При лечении хронического цервицита кавитированной низкочастотным ультразвуком дистиллированной водой купируются жалобы пациенток в 82,8 % случаев, ликвидируются проявления воспаления в виде гиперемии эпителия шейки матки и влагалища на 75,0 %, патологических выделений из цервикального канала, влагалища – на 77,1 %, значимо снижается количество лейкоцитов в цервикальном канале, наблюдается положительная динамика в виде снижения частоты встречаемости условно патогенных микроорганизмов в содержимом цервикального канала.

3. Эффективность терапии хронического неспецифического цервицита с использованием кавитированной низкочастотным ультразвуком дистиллированной воды выше по сравнению с результатами лечения пациенток с использованием двухэтапной лекарственной терапии, и при этом обеспечивается отсутствие медикаментозной нагрузки на организм пациенток, риска развития аллергических реакций, возможность применения метода в период лактации, экономическая выгода для пациенток.

4. Эффективность терапии хронического цервицита, ассоциированного с папилломавирусной инфекцией, с использованием кавитированной низкочастотным ультразвуком дистиллированной воды ниже эффективности лекарственной терапии (31,1 и 37,5 % соответственно). Предложенный метод лечения эффективен при клинически малозначимой (менее 3 lg) вирусной нагрузке вируса папилломы человека.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для лечения хронического неспецифического цервицита рекомендовано применение кавитированной ультразвуком дистиллированной воды по предложенной схеме в количестве 5 сеансов ежедневно (допускается перерыв 1–2 дня) по 3 мин при частоте 29 кГц и температуре 38–40 °С при помощи аппарата «Кавитар» и оригинального вагинального зеркала. При сохранении воспалительных изменений целесообразно провести повторный курс ультразвуковой кавитации.

2. Применение предложенного метода лечения хронического цервицита, ассоциированного с папилломавирусной инфекцией, рекомендовано только в случае клинически малозначимой вирусной нагрузки вируса папилломы человека.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВПЧ – вирус папилломы человека

ВПЧ ВКР – вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗТ – зона трансформации

КСК – кольпоскопическая картина

НЧУЗ – низкочастотный ультразвук

ОР – относительный риск

ПВИ – папилломавирусная инфекция

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РКС – расширенная кольпоскопия

СПКЯ – синдром поликистозных яичников

УЗО – ультразвуковое орошение

CIN – цервикальная интраэпителиальная неоплазия

HSIL – тяжелое плоскоклеточное интраэпителиальное поражение

lg – логарифм

LSIL – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение легкой степени

NILM – негативный в отношении интраэпителиальных поражений и малигнизации

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абазьева, О. В. Современные методы лечения заболеваний шейки матки / О. В. Абазьева, Л. Д. Белоцерковцева, Л. В. Коваленко [и др.] // Вестн. Уральской мед. академической науки. – 2013. – № 4 (46). – С. 106–108.

2. Абрамовских, О. С. Характеристика нейтрофилов цервикальной слизи у женщин с хроническим цервицитом, ассоциированным с папилломавирусной инфекцией, в зависимости от вирусной нагрузки / О. С. Абрамовских, А. Н. Ахматова, В. Ф. Долгушина [и др.] // Рос. аллергологический журн. – 2010. – № 5, вып. 1. – С. 3–4.

3. Абрамовских, О. С. Иммунологические аспекты патологии шейки матки, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией : автореф. дис. … д-ра мед. наук / О. С. Абрамовских. – Челябинск, 2011. – 47 с.

4. Абрамовских, О. С. Микробный пейзаж репродуктивного тракта женщин с папилломавирусной инфекцией / О. С. Абрамовских, К. А. Алехина, А. Ю. Савочкина [и др.] // Вестн. Челябинского гос. ун-та. – 2013. – № 7, вып. 2 (Биология). – С. 46–47.

5. Абрамовских, О. С. Иммунологические критерии прогноза течения цервикальной патологии, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией / О. С. Абрамовских, Л. Ф. Телешева, В. Ф. Долгушина // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2015. – № 3. – С. 8–13.

6. Апгар, Б. С. Клиническая кольпоскопия : практ. рук. / Б. С. Апгар, Г. Л. Броцман, М. Шпицер ; пер. с англ. под ред. В. Н. Прилепской, Т. Н. Бебневой. – Москва : Практическая медицина, 2014. – 384 с.

7. Бадалова, Л. А. Использование клинико-экономического анализа в тактике обследования пациентов с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями / Л. А. Бадалова, С. И. Роговская // Гинекология. – 2011. – Т. 13, № 4. – С. 34–38.

8. Бауэр, Г. Цветной атлас по кольпоскопии / Г. Бауэр ; под ред. С. И. Роговской ; пер. с нем. О. А. Зубановой. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 288 с.

9. Башмакова, Н. В. Биоценоз влагалища женщины репродуктивного возраста и методы его коррекции / Н. В. Башмакова, Ю. И. Моторнюк, Л. В. Макаренко // Гинекология. – 2012. – Т. 14, № 5. – С. 67–70.

10. Башмакова, Н. В. Влияние метода кавитационного орошения полости матки на состояние микробиоты половых путей у женщин с регрессирующей беременностью / Н. В. Башмакова, Д. В. Погорелко, М. Н. Тарасова [и др.] // Уральский мед. журн. – 2012. – № 11. – С. 79–82.

11. Башмакова, Н. В. Воздействие низкочастотного ультразвука на рецепторное поле эндометрия: возможности реабилитации после регрессирующей беременности / Н. В. Башмакова, О. А. Мелкозерова, Д. В. Погорелко [и др.] // Пробл. репродукции. – 2014. – № 3. – С. 87–94.

12. Бебнева, Т. Н. Цервикальный пасодобль: увернуться от ножа. Новые возможности в лечении заболеваний шейки матки: первые доказательства эффективности комбинированных схем / Т. Н. Бебнева, Ю. А. Бриль, И. А. Алеев // StatusPraesens. – 2015. – № 6. – С. 55–61.

13. Бебнева, Т. Н. Смешанные вагинальные инфекции: новая идеология. Неспецифические вагинальные инфекции в практике акушера-гинеколога : информационный бюллетень / Т. Н. Бебнева, Т. А. Добрецова ; под ред. В. Е. Радзинского, А. М. Савичевой. – Москва : Редакция журнала StatusPraesens, 2016. – 24 с.

14. Белоцерковцева, Л. Д. Радиоволновая хирургия в амбулаторной гинекологической практике / Л. Д. Белоцерковцева, Л. В. Коваленко, О. В. Абазьева // Мед. наука и образование Урала. – 2012. – № 4. – С. 13–14.

15. Бестаева, Н. В. Папилломавирусная инфекция: новые взгляды на диагностику и лечение (обзор литературы) / Н. В. Бестаева, Н. М. Назарова, В. Н. Прилепская [и др.] // Гинекология. – 2013. – Т. 15, № 3. – С. 4–7.

16. Бойко, И. В. Клинико-иммунологические аспекты хронического цервицита, ассоциированного с папилломавирусной инфекцией : дис. … канд. мед. наук / И. В. Бойко. – Челябинск, 2009. – 157 с.

17. Бриль, Ю. А. Генитальные инфекции у молодых женщин: ошибки лечебно-диагностических подходов / Ю. А. Бриль // StatusPraesens. – 2015. – № 3 [26]. – С. 106–114.

18. Буданов, П. В. Альтернатива антибактериальной терапии в акушерстве и гинекологии / П. В. Буданов, Ж. Д. Новахова, А. А. Чурганова // Русский мед. журн. – 2015. – № 1. – С. 14–18.

19. Бургхардт, Э. Кольпоскопия : атлас и руководство / Э. Бургхардт, Г. Пикель, Ф. Жирарди. – Москва : Мед. лит., 2013. – 176 с.

20. Бэйли, М. Р. Физические механизмы воздействия терапевтического ультразвука на биологическую ткань (обзор) / М. Р. Бэйли, В. А. Хохлова, О. А. Сапожников [и др.] // Акустический журн. – 2003. – Т. 49, № 4. – С. 437–464.

21. Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями : клинические рекомендации / Российское общество дерматовенерологов и косметологов. – Москва, 2012. – 112 с.

22. Ворошилина, Е. С. Биоценоз влагалища с точки зрения количественной полимеразной цепной реакции: что есть норма? / Е. С. Ворошилина, Л. В. Тумбинская, А. Е. Донников [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 1. – С. 57–65.

23. Гизингер, О. А. Функциональная активность нейтрофилов цервикального секрета женщин с генитальной микоплазменной инфекцией при действии локальной ультразвуковой кавитационной терапии / О. А. Гизингер, И. В. Семенова, Т. А. Зиганшина [и др.] // Экспериментальная и клиническая аллергология. – 2012. – Т. 33, № 2. – С. 95–98.

24. Гизингер, О. А. Ультразвуковая кавитация в терапии женщин с кандидозно-микоплазменной инфекцией генитального тракта / О. А. Гизингер, О. И. Летяева // Врач. – 2014. – № 1. – С. 83–87.

25. Гилязева, В. В. Повышение эффективности лечения больных с кариесом дентина / В. В. Гилязева, О. В. Захарова // Бюл. мед. интернет-конференций. – 2015. – Т. 5, № 10. – С. 1259.

26. Гинекология : нац. рук. / под ред. В. И. Кулакова, И. Б. Манухина, Г. М. Савельевой. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1088 с.

27. Гистология, эмбриология, цитология / Ю. И. Афанасьев, Н. А. Юрина, Б. В. Алешин [и др.]. – 6-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 800 с.

28. Гланц, С. Медико-биологическая статистика : пер. с англ. / С. Гланц. – Москва : Практика, 1998. – 459 с.

29. Глухов, Е. Ю. Лечение бесплодия на фоне хронического эндометрита с гипоплазией эндометрия с использованием низкочастотного ультразвука / Е. Ю. Глухов, А. М. Богданова, Е. Н. Козырева // Мед. альманах. – 2014. – № 5. – С. 106–110.

30. Глухов, Е. Ю. Использование низкочастотного ультразвука в лечении пациенток с хроническим эндометритом, страдающих различными формами бесплодия / Е. Ю. Глухов, А. М. Богданова, Е. Н. Козырева // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2015. – № 1. – С. 32–37.

31. Глухов, Е. Ю. Применение и клинические эффекты низкочастотной ультразвуковой кавитации в акушерстве и гинекологии / Е. Ю. Глухов, Г. Б. Дикке // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 1. – С. 109–116.

32. Гостев, В. В. Бактериальные биопленки и инфекции / В. В. Гостев, С. В. Сидоренко // Журн. инфектологии. – 2010. – Т. 2, № 3. – С. 4–15.

33. Гурбангельдиева, Д. Ч. Реабилитация женщин на этапе прегравидарной подготовки после неразвивающейся беременности : дис. … канд. мед. наук / Д. Ч. Гурбангельдиева. – Москва, 2015. – 131 с.

34. Две грани репродуктивных неудач: от проблем к решениям // Пост-релиз и материалы научной программы IX Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии». Часть II. – Москва : Редакция журн. StatusPraesens, 2017. – 28 с.

35. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин : клинические рекомендации / Российское общество акушеров-гинекологов. – Москва, 2013. – 50 с.

36. Дикке, Г. Б. Новые инициативы и рекомендации Всемирной организации здравоохранения по профилактике и лечению инфекций, передаваемых половым путем / Г. Б. Дикке // Фарматека. – 2017. – № 3. – С. 6–11.

37. Доброхотова, Ю. Э. Микробиоценоз и иммунная система влагалища. Аспекты гормональной регуляции : учеб.-метод. пособие / Ю. Э. Доброхотова, Н. Г. Затикян. – Москва : Изд-во РНИМУ, 2012. – 31 с.

38. Доброхотова, Ю. Э. Современные аспекты лечения вагинальных инфекций в период гестации / Ю. Э. Доброхотова, Л. А. Озолиня, К. Р. Бондаренко [и др.] // Гинекология. – 2016. – Т. 18, № 3. – С. 9–15.

39. Довлетханова, Э. Р. Возможности комплексного лечения хронических цервицитов / Э. Р. Довлетханова, П. Р. Абакарова // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 4-1. – С. 83–86.

40. Долгушин, И. И. Содержание цитокинов в цервикальной слизи женщин с хроническим цервицитом, ассоциированным с папилломавирусной инфекцией, в зависимости от вирусной нагрузки / И. И. Долгушин, В. Ф. Долгушина, Л. Ф. Телешева [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 20–22.

41. Долгушина, В. Ф. Клинико-иммунологическое обоснование иммунотропной терапии хронического цервицита, ассоциированного с папилломавирусной инфекцией / В. Ф. Долгушина, А. Н. Ахматова, Л. Ф. Телешева [и др.] // Уральский мед. журн. – 2009. – № 3. – С. 58–62.

42. Дубровина, С. О. Современные тенденции в предупреждении рака шейки матки с применением скрининговых программ / О. С. Дубровина // Гинекология. – 2015. – Т. 17, № 6. – С. 46–50.

43. Заболевания шейки матки : руководство / под ред. Ш. Х. Ганцева. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 160 с.

44. Заболевания шейки матки и генитальные инфекции / под ред. В. Н. Прилепской. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 384 с.

45. Зайнутдинов, А. М. Применение ультразвуковой кавитации при хирургических инфекциях / А. М. Зайнутдинов // Казанский мед. журн. – 2009. – Т. 90, № 3. – С. 414–420.

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

47. Зиганшина, Т. А. Клинико-иммунологическая оценка эффективности комплексного применения препарата ронколейкин и ультразвуковых воздействий в терапии воспалительных заболеваний нижнего отдела репродуктивного тракта женщин, ассоциированных с генитальными микоплазмами : автореф. дис. … канд. мед. наук / Т. А. Зиганшина. – Челябинск, 2012. – 19 с.

48. Зорников, Д. Л. Особенности видового состава вагинальной лактофлоры и возможности коррекции дисбиоза влагалища у женщин репродуктивного возраста : дис. … канд. мед. наук / Д. Л. Зорников. – Екатеринбург, 2017. – 126 с.

49. Зырянова, К. С. Клинико-морфологическая характеристика хронического тонзиллита в фазе ремиссии при консервативном лечении с применением аппарата аэрозольной терапии и ультразвуковой кавитации : автореф. дис. … канд. мед. наук / К. С. Зырянова. – Челябинск, 2007. – 22 с.

50. Качалина, Т. С. Хронический цервицит и ВПЧ-инфекция в репродуктивном возрасте. Пути снижения диагностической и лечебной агрессии / Т. С. Качалина, Н. М. Шахова, О. В. Качалина [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2012. – Т. 6, № 4. – С. 6–12.

51. Киприянова, И. И. Клинические аспекты использования низкочастотного ультразвукового орошения в профилактике послеродового эндометрита / И. И. Киприянова, Т. В. Узлова, Е. И. Анисимова // Вестн. ЮУрГУ. – 2013. – Т. 13, № 2. – С. 98–101.

52. Киприянова, И. И. Профилактика послеродовых гнойно-септических заболеваний методом ультразвукового орошения : дис. … канд. мед. наук / И. И. Киприянова. – Челябинск, 2013. – 129 с.

53. Кира, Е. Ф. Бактериальный вагиноз / Е. Ф. Кира. – Москва : ООО «Медицинское информационное агентство», 2012. – 472 с.

54. Кира, Е. Ф. Роль pH-метрии в диагностике вагинальных инфекций / Е. Ф. Кира, К. Е. Семенова, А. М. Маркарян // Гинекология. – 2014. – Т. 16, № 2. – С. 9–13.

55. Климова, О. И. Новые представления о взаимодействии бактериальной и грибковой микрофлоры вагинального биотопа / О. И. Климова, Ю. А. Бриль, Н. Л. Артикова // StatusPraesens. – 2016. – № 1 [30] 02. – С. 33–38.

56. Клинические аспекты использования низкочастотного ультразвука в хирургии панкреонекроза : учеб.-метод. пособие / А. Г. Макарочкин, С. А. Чернядьев, Д. В. Айрапетов [и др.]. – Екатеринбург : Изд-во УГМА, 2011. – 32 с.

57. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология / под ред. В. Н. Серова, Г. Т. Сухих. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1024 с.

58. Клинышкова, Т. В. Дифференцированный подход к ведению больных с цервикальной интраэпителиальной неоплазией с позиции прогнозирования / Т. В. Клинышкова, Т. И. Каратюк, Д. В. Турчанинов [и др.] // Гинекология. – 2011. – Т. 13, № 4. – С. 39–43.

59. Клинышкова, Т. В. Цервикальный предрак. Современные методы диагностики, тактика ведения : метод. рек. / Т. В. Клинышкова, И. Б. Самосудова. – Омск : Изд-во ОмГМА, 2012. – 48 с.

60. Клинышкова, Т. В. Результаты генотипирования при ВПЧ-ассоциированном цервиците / Т. В. Клинышкова, М. С. Буян // Гинекология. – 2016. – Т. 18, № 3. – С. 16–19.

61. Коган, Е. А. Мониторинг больных, перенесших операцию конизации шейки матки по поводу цервикальной интраэпителиальной неоплазии (клинико-морфологические и молекулярно-биологические аспекты проблемы) / Е. А. Коган,

Н. М. Файзулина, Н. Х. Исраилова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 1. – С. 70–74.

62. Коленова, И. Е. Инновационная методика сочетанного воздействия низкочастотного ультразвука и струйного орошения слизистых оболочек / И. Е. Коленова // Поликлиника. – 2008. – № 4. – С. 17–18.

63. Коломеец, Е. В. Материнские и перинатальные исходы беременности у женщин с патологией шейки матки / Е. В. Коломеец, Р. Н. Степанова, О. М. Каменева // Мать и дитя : материалы VI Рос. форума : тез. докл. – Москва, 2004. – С. 93.

64. Кольпоскопия в диагностике заболеваний шейки матки, влагалища, вульвы : учеб. пособие / Н. М. Подзолкова, С. И. Роговская, М. М. Дамиров [и др.]. – Москва, 2011. – 56 с.

65. Кононова, И. Н. Иммуногенетические аспекты прогрессирования цервикальных интраэпителиальных неоплазий / И. Н. Кононова // Тезисы VIII Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (5–8 сентября 2015 года, Сочи). – Москва : Изд-во журнала StatusPraesens, 2015. – С. 46–47.

66. Кононова, И. Н. Персонализированный подход к коррекции биоценоза влагалища / И. Н. Кононова, Т. А. Обоскалова // Гинекология. – 2015. – Т. 17, № 2. – С. 17–20.

67. Кочеровец, В. И. Нормальная микрофлора женских мочеполовых путей и препараты для ее коррекции : учеб. пособие / В. И. Кочеровец, Н. Д. Бунятян. – 2-е изд., доп. – Москва : Перо, 2016. – 88 с.

68. Кузнецова, И. В. Вульвовагинальные инфекции: проблемы патогенеза, диагностики и лечения / И. В. Кузнецова, Ю. Б. Успенская, В. А. Каптильный // Consilium Medicum. – 2015. – Т. 17, № 6. – С. 81–87.

69. Кузнецова, И. В. Аэробный вагинит: терминологические новости и выбор эмпирической терапии / И. В. Кузнецова, Е. В. Ших // StatusPraesens. – 2016. – № 9 [33]. – С. 57–62.

70. Кузьмицкая, Е. В. Оптимизация прогнозирования и тактики ведения пациенток с плоскоклеточной цервикальной интраэпителиальной неоплазией легкой степени : дис. … канд. мед. наук / Е. В. Кузьмицкая. – Волгоград, 2015. – 155 с.

71. Курносенко, И. В. Генитальная инфекция у беременных с хроническим эндометритом в анамнезе / И. В. Курносенко, В. Ф. Долгушина, К. С. Спиридонова [и др.] // Доктор.Ру. – 2015. – № 1. – С. 40–42.

72. Лазарева, А. Ю. Комплексная диагностика и комбинированное патогенетическое лечение полипозных риносинуситов : дис. … канд. мед. наук / А. Ю. Лазарева. – Челябинск, 2010. – 116 с.

73. Леваков, С. А. Возможности регрессии CIN на фоне неспецифической противомикробной терапии местным комбинированным средством / С. А. Леваков, Е. И. Боровкова, Е. Г. Матюхина // StatusPraesens. – 2016. – № 4. – С. 73–79.

74. Летяева, О. И. Клинико-иммунологические, микробиологические особенности течения и терапии урогенитальных микст-инфекций у женщин репродуктивного возраста : дис. … д-ра мед. наук / О. И. Летяева. – Челябинск, 2014. – 340 с.

75. Летяева, О. И. Терапия урогенитальных микст-инфекций у женщин репродуктивного возраста: современное состояние проблемы / О. И. Летяева, О. А. Гизингер // Гинекология. – 2014. – Т. 16, № 6. – С. 16–20.

76. Линаск, Л. И. Диагностика и лечение болезней шейки матки при персистенции папилломавирусной инфекции : дис. … канд. мед. наук / Л. И. Линаск. – Москва, 2014. – 154 с.

77. Львов, Н. Д. Новые подходы к диагностике папилломавирусной инфекции / Н. Д. Львов, Е. М. Панюкова // Русский мед. журн. – 2016. – № 5. – С. 325–327.

78. Макаров, И. О. Бактериальные и вирусные инфекции в акушерстве и гинекологии : учеб. пособие / И. О. Макаров, Е. И. Боровкова. – 3-е изд. – Москва : МЕДпресс-информ, 2014. – 256 с.

79. Мальцева, Л. И. Особенности лечения ВПЧ-ассоциированного цервицита / Л. И. Мальцева, Л. Н. Фаррахова // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 8. – С. 42–49.

80. Маркина, Н. В. Учебное пособие по статистической обработке медико-биологических данных / Н. В. Маркина, О. А. Степанова, Т. Н. Шамаева ; под ред. А. А. Болотова. – Челябинск : ТЕТА, 2014. – 106 с.

81. Маршетта, Ж. Кольпоскопия. Метод и диагностика : пер. с франц. / Ж. Маршетта, Ф. Декамп ; под общ. ред. В. Н. Прилепской. – 3-е изд. – Москва : МЕДпресс-информ, 2014. – 200 с.

82. Микробиоценоз генитального тракта женщины / Ю. Э. Доброхотова, Д. М. Ибрагимова, Ж. А. Мандрыкина [и др.]. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 80 с.

83. Мингалева, Н. В. Тяжесть цервикальных поражений по данным цитологии и их взаимосвязь с выявлением вируса папилломы человека высокоонкогенного риска у женщин до 30 лет и старше / Н. В. Мингалева, О. Г. Дегтярева, Ю. Г. Абрамашвили [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 1 (156). – С. 88–94.

84. Мотовилова, Т. М. Приверженность режиму лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки – залог клинического успеха / Т. М. Мотовилова // Русский мед. журн. – 2016. – № 15. – С. 982–987.

85. Назарова, Н. М. Новые направления и дискуссионные вопросы диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией / Н. М. Назарова, Н. В. Бестаева, В. Н. Прилепская [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 5. – С. 10–16.

86. Наследов, А. Д. SPSS 15: профессиональный статистический анализ данных / А. Д. Наследов. – Санкт-Петербург : ООО Питер-пресс, 2008. – 416 с.

87. Обоскалова, Т. А. Эффективность комплексной терапии у пациенток с ВПЧ-ассоциированным хроническим цервицитом / Т. А. Обоскалова, И. Н. Кононова, В. А. Кучеров [и др.] // Пробл. репродукции. – 2011. – № 5. – С. 61–64.

88. Обоскалова, Т. А. Иммунокоррекция кавитированным ультразвуком растворами в комплексном лечении цервикальных интраэпителиальных неоплазий, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией / Т. А. Обоскалова, И. Н. Кононова, Е. С. Ворошилина // Уральский мед. журн. – 2013. – № 3. – С. 46–51.

89. Олина, А. А. Неспецифические инфекционные заболевания влагалища (медико-социальные, этиологические, клинико-диагностические особенности) : дис. … д-ра мед. наук / А. А. Олина. – Пермь, 2009. – 344 с.

90. Опухоли тела и шейки матки. Морфологическая диагностика и генетика : рук. для врачей / Н. В. Данилова, Ю. Ю. Андреева, Л. Э. Завалишина [и др.] ; под ред. Ю. Ю. Андреевой, Г. А. Франка. – Москва : Практическая медицина, 2015. – 304 с.

91. Осипова, Н. А. Роль препаратов с иммуномодулирующим действием в комплексной терапии заболеваний аногенитальной области, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией / Н. А. Осипова, В. Н. Кустаров, Э. Д. Хаджиева // Гинекология. – 2015. – Т. 17, № 3. – С. 83–87.

92. Павлова, А. А. Роль аллергического фактора в развитии хронического воспаления нижнего отдела гениталий у женщин (обзор) / А. А. Павлова, Н. В. Долгушина, Е. А. Латышева [и др.] // Гинекология. – 2014. – Т. 16, № 1. – С. 96–101.

93. Панфилова, Ю. О. Значение прегравидарной подготовки у пациенток с хроническим цервицитом : дис. … канд. мед. наук / Ю. С. Панфилова. – Хабаровск, 2016. – 165 с.

94. Педдер, В. В. Изучение влияния низкочастотного ультразвука, озон/NO-воздушной смеси и их сочетания на ведущих возбудителей патологии ЛОР-органов [Электронный ресурс] / В. В. Педдер, Е. В. Хрусталева, А. П. Батяйкин [и др.] // Сетевое научное издание «Медицина и образование в Сибири». – 2013. – № 6. – Режим доступа: http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1200 (дата обращения: 31.07.2017).

95. Пестрикова, Т. Ю. Оценка эффективности лечения вагинитов неспецифической этиологии / Т. Ю. Пестрикова, Ю. В. Воронова // Гинекология. – 2014. – Т. 16, № 2. – С. 13–17.

96. Пестрикова, Т. Ю. Современный взгляд на терапию бактериального вагиноза / Т. Ю. Пестрикова, В. Г. Пиховская, О. А. Пивкина // Гинекология. – 2014. – Т. 16, № 1. – С. 101–103.

97. Петри, А. Наглядная медицинская статистика : учеб. пособие / А. Петри, К. Сэбин ; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. – 3-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 216 с.

98. Погорелко, Д. В. Комплексный подход ведения пациенток после прерывания неразвивающейся беременности : автореф. дис. … канд. мед. наук / Д. В. Погорелко. – Омск, 2016. – 19 с.

99. Полонская, Н. Ю. Цитологическое исследование цервикальных мазков – Пап-тест / Н. Ю. Полонская, И. В. Юрасова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 168 с. – (Серия «Библиотека врача-специалиста»).

100. Посисеева, Л. В. Диспластические процессы шейки матки у женщин репродуктивного периода: рациональная терапия / Л. В. Посисеева, И. П. Аминодова // Доктор.Ру. – 2015. – № 1. – С. 26–29.

101. Прилепская, В. Н. Современный взгляд на возможности терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний гениталий у женщин / В. Н. Прилепская, Э. Р. Давлетханова // Гинекология. – 2012. – Т. 14, № 6. – С. 4–7.

102. Прилепская, В. Н. Микробиоценоз влагалища и полиморфизм генов цитокинов как маркер здоровья женщины (обзор литературы) / В. Н. Прилепская, А. Б. Летуновская, А. Е. Донников // Гинекология. – 2015. – Т. 17, № 2. – С. 4–13.

103. Применение ультразвуковой кавитационной терапии в лечении воспалительных заболеваний нижнего отдела генитального тракта : учеб. пособие для врачей / О. А. Гизингер, О. Р. Зиганшин, И. В. Семенова [и др.]. – Екатеринбург : Изд-во А. Г. Медников, 2015. – 44 с.

104. Профилактика и лечение воспалительных заболеваний в акушерстве и гинекологии с использованием метода ультразвуковой кавитации

лекарственных растворов : практ. рук. для врачей / Т. А. Обоскалова, Е. Ю. Глухов, И. В. Лаврентьева [и др.]. – Екатеринбург : Изд-во «VIP-Урал», 2014. – 68 с.

105. Пустынная, Е. А. Исходы вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с заболеваниями шейки матки / Е. А. Пустынная, Н. А. Татарова // Тезисы VIII Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (5–8 сентября 2015 года, Сочи). – Москва : Изд-во журнала StatusPraesens, 2015. – С. 74–75.

106. Радзинский, В. Е. Радиочастотная электрохирургия – безальтернативная технология профилактики рака шейки матки / В. Е. Радзинский, Р. Ю. Еремичев // Мед. совет. – 2013. – № 8. – С. 85–87.

107. Радзинский, В. Е. Тактика ведения пациенток с заболеваниями шейки матки при персистирующей ВПЧ-инфекции: возможности комбинированного лечения / В. Е. Радзинский, И. М. Ордиянц, О. С. Побединская // Гинекология. – 2014. – № 6. – С. 12–15.

108. Роговская, С. И. Микробиоценоз влагалища и цервикальная патология / С. И. Роговская // Consilium Medicum. – 2014. – № 6. – С. 51–55.

109. Роговская, С. И. Шейка матки, влагалище, вульва физиология/патология/кольпоскопия/эстетическая коррекция / С. И. Роговская, Е. В. Липова. – Москва : Изд-во журн. StatusPraesens, 2014. – 832 с.

110. Роговская, С. И. Практическая кольпоскопия / С. И. Роговская. – 4-е изд., испр. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 256 с.

111. Роговская, С. И. ВПЧ-инфекция: комбинированная терапия. Эффективные стратегии комбинированного лечения ВПЧ-ассоциированных генитальных заболеваний : информационный бюллетень / С. И. Роговская, А. В. Ледина, И. Д. Ипастова ; под ред. В. Е. Радзинского. – Москва : Редакция журнала StatusPraesens, 2017. – 16 с.

112. Рогожина, И. Е. Оптимизация лечения патологии шейки матки у женщин с рецидивирующими неспецифическими цервицитами и вагинитами /

И. Е. Рогожина, У. В. Столярова, И. В. Нейфельд // Фарматека. – 2017. – № 3. – С. 31–35.

113. Савочкина, А. Ю. Иммунологические показатели в диагностике хронического цервицита и при его сочетании с хроническим эндометритом : автореф. дис. … канд. мед. наук / А. Ю. Савочкина. – Челябинск, 2006. – 21 с.

114. Савченко, Т. Н. Нарушение микробиоценоза влагалища как фактор невынашивания беременности / Т. Н. Савченко, О. В. Макаров, В. А. Алешкин [и др.] // Лечение и профилактика. – 2012. – № 1 (2). – С. 39–43.

115. Садуллаева, Э. Т. Современные технологии в комплексном обследовании и лечении патологии шейки матки / Э. Т. Садуллаева // АГ-ИНФО (Журнал российской ассоциации акушеров-гинекологов). – 2010. – № 4. – С. 12–19.

116. Салахов, Е. К. Программированные лапароскопические санации брюшной полости у больных с распространенными формами перитонита / Е. К. Салахов, А. П. Власов // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4-1. – С. 158–162.

117. Сенчук, А. Я. Новые подходы к лечению дисплазий шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека / А. Я. Сенчук, С. С. Саврун, О. В. Титов [и др.] // Таврический медико-биологический вестн. – 2013. – Т. 16, № 2, ч. 1 (62). – С. 208–211.

118. Серов, В. Н. Папилломавирусная инфекция гениталий: основные принципы лечения / В. Н. Серов, М. А. Твердикова, В. Л. Тютюнник // Русский мед. журн. – 2010. – № 19. – С. 1170–1173.

119. Серов, В. Н. Воспалительные заболевания органов малого таза: диагностические критерии и принципы лечения / В. Н. Серов, Л. В. Дубницкая, В. Л. Тютюнник // Русский мед. журн. – 2011. – № 1. – С. 46–50.

120. Серов, В. Н. Иммуномодуляторы в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза / В. Н. Серов, М. А. Твердикова, А. А. Вересова // Русский мед. журн. – 2011. – № 20. – С. 1218.

121. Сидельникова, В. М. Невынашивание беременности : рук. для практикующих врачей / В. М. Сидельникова, Г. Т. Сухих. – Москва : ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. – 536 с.

122. Современные подходы к диагностике и лечению воспалительных заболеваний шейки матки : учеб. пособие для врачей акушеров-гинекологов / В. И. Краснопольский, Н. В. Дуб, С. Н. Буянова [и др.]. – Москва : АдамантЪ, 2011. – 32 с.

123. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: евразийские клинические рекомендации / под ред. С. В. Яковлева, С. В. Сидоренко, В. В. Рафальского [и др.]. – Москва : Изд-во «Пре100Принт», 2016. – 144 с.

124. Стрижаков, А. Н. Новые варианты терапевтической тактики при бактериальном вагинозе / А. Н. Стрижаков, П. В. Буданов, Т. С. Рябинкина // StatusPraesens. – 2015. – № 5 [28] 11. – С. 124–128.

125. Сухих, Г. Т. Хронический эндометрит / Г. Т. Сухих, А. В. Шуршалина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 64 с.

126. Сычева, Е. Г. ВПЧ-ассоциированные заболевания и качество жизни женщин / Е. Г. Сычева, Н. М. Назарова, В. Н. Прилепская [и др.] // Гинекология. – 2016. – Т. 18, № 4. – С. 39–42.

127. Татарова, Н. А. Эффективность вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с инфекционно-воспалительными и диспластическими заболеваниями шейки матки / Н. А. Татарова, Е. А. Пустынная, Е. В. Жигалова // Consilium Medicum. – 2016. – Т. 18, № 6. – С. 103–108.

128. Трошина, Н. А. Микробиологическая эффективность препарата на основе гиалуронидазы у пациенток с хроническим эндометритом и миомой матки / Н. А. Трошина, И. И. Долгушин, В. Ф. Долгушина [и др.] // Гинекология. – 2015. – Т. 17, № 6. – С. 42–44.

129. Трухан, Д. И. Рациональный подход к терапии воспалительных заболеваний органов малого таза / Д. И. Трухан, Л. В. Тарасова // Consilium Medicum. – 2014. – № 6. – С. 61–65.

130. Тумбинская, Л. В. Особенности биоценоза влагалища у женщин с нормальным и промежуточным типом мазка по результатам полимеразной цепной реакции в режиме реального времени / Л. В. Тумбинская, Е. С. Ворошилина, А. Е. Донников [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 1. – С. 66–70.

131. Узлова, Т. В. Ультразвуковая кавитация в профилактике послеродового эндометрита : учеб. пособие / Т. В. Узлова, И. И. Киприянова, Г. П. Колесова. – Челябинск, 2013. – 14 с.

132. Унанян, А. Л. Хронический цервицит: особенности этиологии, патогенеза, диагностики и лечения / А. Л. Унанян, Ю. М. Коссович // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2012. – № 2. – С. 40–45.

133. Унгуряну, Т. Н. Краткие рекомендации по описанию, статистическому анализу и представлению данных в научных публикациях / Т. Н. Унгуряну, А. М. Гржибовский // Экология человека. – 2011. – № 5. – С. 55–59.

134. Физические методы лечения в амбулаторной практике акушера-гинеколога. Кавитированные растворы. Радиоволна. Аргоновая плазма : рук. для врачей / С. И. Роговская, В. Н. Подзолкова, А. Г. Куликов [и др.]. – Москва, 2016. – 100 с.

135. Хурасева, А. Б. Оптимизация лечения цервицитов в раннем репродуктивном возрасте с помощью локальной цитокинотерапии / А. Б. Хурасева, А. Х. Гайдарова, М. И. Манжосова [и др.] // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2016. – № 3. – С. 48–51.

136. Чигринец, О. В. Этиологические и патогенетические аспекты, оптимизация диагностики и терапии хронических цервицитов : автореф. дис. … канд. мед. наук. / О. В. Чигринец. – Челябинск, 2004. – 25 с.

137. Чмырев, И. В. Применение ультразвуковой кавитации при лечении ожоговых ран, пролежней, язв и отморожений / И. В. Чмырев, А. А. Степаненко, Б. В. Рисман // Вестн. Санкт-Петербургского ун-та. – 2011. – Вып. 4. – С. 86–92.

138. Цитология жидкостная и традиционная при заболеваниях шейки матки: цитологический атлас / под ред. И. П. Шабаловой, К. Т. Касоян. – 4-е изд., испр. и доп. – Москва ; Тверь : Триада, 2016. – 320 с.

139. Шешукова, Н. А. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии: вопросы патогенеза и диагностики (обзор литературы) / Н. А. Шешукова, И. О. Макаров, Е. А. Чулкова [и др.] // Гинекология. – 2014. – Т. 16, № 1. – С. 77–80.

140. Шишкова, Ю. С. Антимикробный эффект низкочастотного ультразвука в профилактике послеродового эндометрита / Ю. С. Шишкова, И. И. Киприянова, Т. В. Узлова [и др.] // Вестн. ЮУрГУ. – 2013. – Т. 13, № 2. – С. 102–104.

141. Acera, A. Increasing Cervical Cancer Screening Coverage: A Randomised, Community-Based Clinical Trial / A. Acera, J. M. Manresa, D. Rodriguez [et al.] // PLoS ONE. – 2017. – Vol. 12, № 1. – P. e0170371.

142. Allsworth, J. E. Severity of bacterial vaginosis and the risk of sexually transmitted infection / J. E. Allsworth, J. F. Peipert // J. Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 205, № 2. – P. 113.e1–113.e6.

143. Amatya, R. Urinary tract infection in vaginitis: a condition often overlooked / R. Amatya, S. Bhattarai, P. K. Mandal [et al.] // Nepal Med. Coll. J. – 2013. – Vol. 15, № 1. – P. 65–67.

144. Arbyn, M. Liquid compared with conventional cervical cytology a systematic review and meta-analysis / M. Arbyn, C. Bergeron, P. Klinkhamer [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2008. – Vol. 111. – P. 167–177.

145. Atashili, J. Bacterial vaginosis and HIV acquisition: a meta-analysis of published studies / J. Atashili, C. Poole, P. Ndumbe [et al.] // AIDS. – 2008. – Vol. 22. – P. 1493–1501.

146. Bautista, C. T. Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhea infections / C. T. Bautista, E. Wurapa, W. B. Sateren [et al.] // Military Medical Research. – 2016. – Vol. 3. – P. 4.

147. Bhirud, A. K. Prevalence of cervicitis and outcome: A hospital based study / A. K. Bhirud, T. U. Bendale // Med. Pulse – International Medical Journal. – 2015. – Vol. 2, № 9. – P. 502–504.

148. Castellsague, X. Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis-role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking / X. Castellsague, N. Munoz // J. Natl. Cancer Inst. Monogr. – 2003. – Vol. 31. – P. 20–28.

149. Cauci, S. Interrelationships of interleukin-8 with interleukin-1 and neutrophils invaginal fluid of healthy and bacterial vaginosis positive women / S. Cauci, S. Guaschino, D. De Aloysio [et al.] // Molecular Human Reproduction. – 2003. – Vol. 9, № 1. – P. 53–58.

150. Chan, P. K. T-Cell Response to Human Papillomavirus Type 58 L1, E6, and E7 Peptides in Women with Cleared Infection, Cervical Intraepithelial Neoplasia, or Invasive Cancer / P. K. Chan, S.-J. Liu, T. H. Cheung [et al.] // Clinical and Vaccine Immunology. – 2010. – Vol. 17, № 9. – P. 1315–1321.

151. Charlton, B. M. A Cervical Abnormality Risk Prediction Model: Can We Use Clinical Information to Predict Which Patients With ASCUS/LSIL Pap Tests Will Develop CIN 2/3 or AIS? / B. M. Charlton, J. L. Carwile, K. B. Michels [et al.] // Journal of Lower Genital Tract Disease. – 2013. – Vol. 17, № 3. – P. 242–247.

152. Chen, Y. Viral carcinogenesis: factors inducing DNA damage and virus integration / Y. Chen, V. Williams // Cancers. – 2014. – № 6. – P. 2155–2186.

153. Cherpes, T. L. Association between acquisition of herpes simplex virus type 2 in women and bacterial vaginosis / T. L. Cherpes, L. A. Meyn, M. A. Krohn [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 37, № 3. – P. 319–325.

154. Depuydt, C. E. Clinical Validation of a Type-Specific Real-Time Quantitative Human Papillomavirus PCR against the Performance of Hybrid Capture 2 for the Purpose of Cervical Cancer Screening / C. E. Depuydt, I. H. Benoy, J. F. Beert [et al.] // Journal of Clinical Microbiology. – 2012. – Vol. 50, № 12. – P. 4073–4077.

155. Farage, M. Morphology and physiological changes of genital skin and mucosa / M. Farage, H. Maibach // Curr. Probl. Dermatol. – 2011. – Vol. 40. – P. 9–19.

156. Flanagan, S. M. Adverse outcomes after colposcopy / S. M. Flanagan, S. Wilson, D. Luesley [et al.] // BMC Womens Health. – 2011. – Vol. 11. – P. 2.

157. Gajer, P. Temporal Dynamics of the Human Vaginal Microbiota / P. Gajer, R. M. Brotman, G. Bai [et al.] // Sci. Transl. Med. – 2012. – Vol. 4, № 132. – P. 132–152.

158. Gillio-Tos, A. Case-control study of HLA-G promoter methylation status, HPV infection and cervical neoplasia in Curitiba, Brazil: a pilot analysis / A. Gillio-Tos, M. GracaBicalho, V. Fiano [et al.] // BMC Cancer. – 2012. – Vol. 12. – P. 618.

159. Hedges, S. R. Local and systemic cytokine levels in relation to changes in vaginal flora / S. R. Hedges, F. Barrientes, R. Desmond [et al.] // J. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 193, № 4. – P. 556–562.

160. Joura, E. A. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data / E. A. Joura, S. M. Garland, J. Paavonen [et al.] // BMJ. – 2012. – Vol. 344. – P. e1401.

161. Kroupis, C. Human papilloma virus (HPV) molecular diagnostics / C. Kroupis, N. Vourlidis // Clin. Chem. Lab. Med. – 2011. – Vol. 49, № 11. – P. 1783–1799.

162. Kyrgiou, M. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis / M. Kyrgiou, G. Koliopoulos, P. Martin-Hirsch [et al.] // Lancet. – 2006. – Vol. 367, № 9509. – P. 489–498.

163. Lu, B. Efficacy and Safety of Prophylactic Vaccines against Cervical HPV Infection and Diseases among Women: A Systematic Review & Meta-Analysis / B. Lu, A. Kumar, X. Castellsaque [et al.] // BMC Infectious Diseases. – 2011. – Vol. 11. – P. 13.

164. Lurie, S. Uterine cervical non-gonococcal and non-chlamydial bacterial flora and its antibiotic sensitivity in woman with pelvic inflammatory disease: did it vary over 20 years? / S. Lurie, H. Asaala, O. S. Harari [et al.] // Isr. Med. Assoc. J. – 2010. – Vol. 12, № 12. – P. 747–750.

165. Lusk, M. J. Cervicitis: a review / M. J. Lusk, P. Konecny // Current Opinion in Infectious Diseases. – 2008. – Vol. 21. – P. 49–55.

166. MacIntyre, D. A. The vaginal microbiome during pregnancy and the postpartum period in a European population / D. A. MacIntyre, M. Chandiramani, Y. S. Lee [et al.] // Scientific Reports. – 2015. – Vol. 5. – P. 8988.

167. Marrazzo, J. M. Risk Factors for Cervicitis among Women with Bacterial Vaginosis / J. M. Marrazzo, H. C. Wiesenfeld, P. J. Murray [et al.] // The Journal of Infectious Diseases. – 2006. – Vol. 193. – P. 617–624.

168. Marrazzo, J. M. Management of Women with Cervicitis / J. M. Marrazzo, D. H. Marti // Clinical Infectious Diseases. – 2007. – Vol. 44. – P. 102–110.

169. Marrazzo, J. M. Extravaginal Reservoirs of Vaginal Bacteria as Risk Factors for Incident Bacterial Vaginosis / J. M. Marrazzo, T. L. Fiedler, S. Srinivasan [et al.] // J. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 205, № 10. – P. 1580–1588.

170. Marrazzo, J. M. Vaginal Biofilms and Bacterial Vaginosis: Of Mice and Women / J. M. Marrazzo // J. Infect. Dis. – 2013. – Vol. 207, № 10. – P. 1481–1483.

171. Martin, D. H. The Microbiota of the Vagina and Its Influence on Women’s Health and Disease / D. H. Martin // Am. J. Med. Sci. – 2012. – Vol. 343, № 1. – P. 2–9.

172. Massad, L. S. 2012 Updated Consensus Guidelines for the Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors / L. S. Massad, M. H. Einstein, W. K. Huh [et al.] // Journal of Lower Genital Tract Disease. – 2013. – Vol. 17, № 3. – P. 367.

173. Mattson, S. K. Chronic Cervicitis: Presenting Features and Response to Therapy / S. K. Mattson, J. P. Polk, P. Nyirjesy // J. Low. Genit. Tract Dis. – 2016. – Vol. 20, № 3. – P. 30–33.

174. Maver, P. J. Cervical cancer screening practices in central and eastern Europe in 2012 / P. J. Maver, K. Seme, T. Korać [et al.] // Acta Dermatovenerologica. – 2013. – Vol. 22, № 1. – P. 7–19.

175. Mitchell, C. Bacterial vaginosis and the cervicovaginal immune response / C. Mitchell, J. Marrazzo // Am. J. Reprod. Immunol. – 2014. – Vol. 71, № 6. – P. 555–563.

176. Mulu, W. Common causes of vaginal infections and antibiotic susceptibility of aerobic bacterial isolates in women of reproductive age attending at Felegehiwot referral Hospital, Ethiopia: a cross sectional study / W. Mulu, M. Yimer, Y. Zenebe [et al.] // BMC Women's Health. – 2015. – Vol. 15. – P. 42.

177. Mustafa, M. Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of Vaginitis and Cervicitis in Clinical Practice / M. Mustafa, B. B. Yanggau, H. Lasimbang // IOSR Journal Of Pharmacy. – 2014. – Vol. 4, № 8. – P. 7–13.

178. Myer, L. Bacterial Vaginosis and Susceptibility to HIV Infection in South African Women: A Nested Case-Control Study / L. Myer, L. Denny, R. Telerant [et al.] // The Journal of Infectious Diseases. – 2005. – Vol. 192. – P. 1372–1380.

179. Nunn, K. L. Unraveling the Dynamics of the Human Vaginal Microbiome / K. L. Nunn, L. J. Forney // Yale Journal of Biology and Medicine. – 2016. – Vol. 89. – P. 331–337.

180. Petricevic, L. Rectal Lactobacillus Species and Their Influence on the Vaginal Microflora: A Model of Male-to-Female Transsexual Women / L. Petricevic, U. Kaufmann, K. J. Domig [et al.] // J. Sex Med. – 2014. – Vol. 11. – P. 2738–2743.

181. Pollett, S. Prevalence and predictors of cervicitis in female sex workers in Peru: an observational study / S. Pollett, M. Calderon, K. Heitzinger [et al.] // BMC Infectious Diseases. – 2013. – Vol. 13. – P. 195.

182. Reid, G. Probiotic Lactobacillus dose required to restore and maintain normal vaginal flora / G. Reid, D. Beuerman, C. Heinemann [et al.] // FEMS Immunology and Medical Microbiology. – 2001. – Vol. 32. – P. 37–41.

183. Reid, G. Oral use of Lactobacillus rhamnosus GR-1 and L. fermentum RC-14 signicantly alters vaginal flora: randomized, placebo-controlled trial in 64 healthy women / G. Reid, D. Charbonneau, J. Erb [et al.] // FEMS Immunology and Medical Microbiology. – 2003. – Vol. 35. – P. 131–134.

184. Reid, G. The development of probiotics for women’s health / G. Reid // Can. J. Microbiol. – 2017. – Vol. 63. – P. 269–277.

185. Romero, R. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women / R. Romero, S. S. Hassan, P. Gajer [et al.] // Microbiome. – 2014. – Vol. 2, № 1. – P. 4.

186. Ross, S. A. Association between Genital Tract Cytomegalovirus Infection and Bacterial Vaginosis / S. A. Ross, Z. Novak, G. Ashrith [et al.] // J. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 192, № 10. – P. 1727–1730.

187. 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 [et al.] // CA Cancer J. Clin. – 2012. – Vol. 62, № 3. – P. 147–172.

188. Stapleton, A. E. Randomized, Placebo-Controlled Phase 2 Trial of a Lactobacillus crispatus Probiotic Given Intravaginally for Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection / A. E. Stapleton, M. Au-Yeung, T. M. Hooton [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2011. – Vol. 52, № 10. – P. 1212–1217.

189. Sumati, A. H. Association of Urinary Tract Infection in Women with Bacterial Vaginosis / A. H. Sumati, N. K. Saritha // Journal of Global Infectious Diseases. – 2009. – Vol. 1, № 2. – P. 151–152.

190. Swidsinski, A. Presence of a Polymicrobial Endometrial Biofilm in Patients with Bacterial Vaginosis / A. Swidsinski, H. Verstraelen, V. Loening-Baucke [et al.] // PLoS ONE. – 2013. – Vol. 8, № 1. – P. e53997.

191. Taylor, S. N. Prevalence and Treatment Outcome of Cervicitis of Unknown Etiology / S. N. Taylor, S. Lensing, J. Schwebke [et al.] // Sex Transm. Dis. – 2013. – Vol. 40, № 5. – P. 379–385.

192. Vaccarella, S. Preventable fractions of cervical cancer via effective screening in six Baltic, central, and eastern European countries 2017–40: a population-based study / S. Vaccarella, S. Franceschi, D. Zaridze [et al.] // Lancet Oncol. – 2016. – Vol. 17. – P. 1445–1452.

193. Ventola, C. L. The Antibiotic Resistance Crisis Part 1: Causes and Threats / C. L. Ventola // Pharmacy and Therapeutics. – 2015. – Vol. 40, № 4. – P. 277–283.

194. Vujic, G. Efficacy of orally applied probiotic capsules for bacterial vaginosis and other vaginal infections: a double-blind, randomized, placebo-controlled study / G. Vujic, J. A. Knez, D. V. Stefanovic [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2013. – Vol. 168, № 1. – P. 75–79.

195. Walther-Antonio, M. R. S. Pregnancy's Stronghold on the Vaginal Microbiome / M. R. S. Walther-Antonio, P. Jeraldo, M. E. Berg Miller [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 6. – P. e98514.

196. Wang, S. S. Human papillomavirus cofactors by disease progression and human papillomavirus types in the study to understand cervical cancer early endpoints and determinants / S. S. Wang, R. E. Zuna, N. Wentzensen [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2009. – Vol. 18, № 1. – P. 113–120.

197. Watts, D. H. Effects of Bacterial Vaginosis and Other Genital Infections on the Natural History of Human Papillomavirus Infection in HIV-1–Infected and High-Risk HIV-1–Uninfected Women / D. H. Watts, M. Fazarri, H. Minkoff [et al.] // The Journal of Infectious Diseases. – 2005. – Vol. 191. – P. 1129–1139.

198. Weledji, E. P. Treatment of the diabetic foot – to amputate or not? / E. P. Weledji, P. Fokam // BMC Surgery. – 2014. – № 14. – P. 83.

199. Wiesenfeld, H. C. Bacterial Vaginosis Is a Strong Predictor of Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis Infection / H. C. Wiesenfeld, S. L. Hillier, M. A. Krohn [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2003. – Vol. 36. – P. 663–668.