

Новые возможности комплексного лечения осложненного эктропиона шейки матки

Н.Ф. Хворостухина[✉], <https://orcid.org/0000-0002-5864-3397>, Khvorostukhina-NF@yandex.ru

Д.А. Новичков, <https://orcid.org/0000-0001-6945-835X>, dnovichkov@mail.ru

Н.Н. Степанова, <https://orcid.org/0000-0001-6045-5355>, natali1063@mail.ru

Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

Резюме

Введение. Эктропион шейки матки представляет собой состояние, при котором наблюдается рубцовая деформация шейки (в результате травматических повреждений) с визуализацией на влажной ее части участка эктопии цилиндрического эпителия. В настоящее время эктопия отнесена к варианту нормального гистофизиологического состояния шейки матки. В данной статье рассмотрены особенности течения и способы терапии осложненного ЭШМ.

Цель исследования. Разработка и оценка эффективности нового способа комплексного лечения осложненного эктропиона.

Материал и методы. В открытом проспективном исследовании приняли участие 133 пациентки с ОЭШМ (1-я и 2-я группы) и 56 здоровых женщин (3-я группа). В 1-й группе (n = 83) был применен разработанный нами способ лечения ОЭШМ, включающий два этапа: I – элиминация микробного и вирусного патогена в комбинации с иммуномодулирующей терапией, II – электрохирургическое лечение (Леер-биопсия) и обработка шейки матки препаратом Галавит (100 мг сухого вещества), растворенного в 5 мл Мирамистина (патент на изобретение RU 2568768 C1). Во 2-й группе (n = 50) хирургическому лечению ЭШМ предшествовали санация влажной, эмпирическая антибактериальная и противовирусная терапия. Диагностические мероприятия, помимо стандартов, включали: определение интерлейкинов IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 в отделяемом цервикального канала, ультразвуковую диагностику с доплерометрией в сосудах центральной зоны шейки матки. Для статистической обработки использованы пакеты Statistica 7.0, SPSS 17.

Результаты и обсуждение. До начала лечения у больных 1-й и 2-й групп выявлено сочетание ЭШМ с цервицитом (100%), цитологической картиной ASCUS (более 60%), аномальными кольпоскопическими признаками (100%), дисбалансом локальной иммунной системы с преобладанием Th1-цитокинов (содержание IL-8 увеличивалось в 2,6 раза; IL-1 β – в 13 раз; IL-6 – в 20 раз, а IL-10 – в 1,7 раза) на фоне усиления васкуляризации и шейечной перфузии. Репаративный процесс после Леер-биопсии в 1-й группе заканчивался к концу 3-й нед. у 65,6% больных, во 2-й – у 25,5%, через 5 нед., соответственно, у 100 и 57,4%, через 8 во 2-й группе – у 91,5%. Средний срок эпителизации раны на шейке матки в 1-й группе составил $27,4 \pm 4,3$ дня, во 2-й – $39,5 \pm 5,6$ дня (p = 0,01). Через 2 года рецидив цервикальной патологии зафиксирован только во 2-й группе (34,0%).

Заключение. Применение разработанного способа двухэтапной комплексной терапии ОЭШМ повышает эффективность лечения, позволяет предотвратить осложнения после Леер-биопсии, ускорить эпителизацию на 30,6% и избежать рецидива заболвания.

Ключевые слова: эктропион шейки матки, эндоцервицит, урогенитальные инфекции, локальный иммунный статус, васкуляризация шейки матки, комплексное лечение, аминоксидогидрофалазиндион натрия, Галавит

Для цитирования: Хворостухина Н.Ф., Новичков Д.А., Степанова Н.Н. Новые возможности комплексного лечения осложненного эктропиона шейки матки. *Медицинский совет.* 2021;(13):12–22. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-12-22>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

New possibilities of complex treatment of cervical ectropion

Nataliya F. Khvorostukhina[✉], <https://orcid.org/0000-0002-5864-3397>, Khvorostukhina-NF@yandex.ru

Denis A. Novichkov, <https://orcid.org/0000-0001-6945-835X>, dnovichkov@mail.ru

Natalya N. Stepanova, <https://orcid.org/0000-0001-6045-5355>, natali1063@mail.ru

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachya St., Saratov, 410012, Russia

Abstract

Introduction. Ectropion of the cervix (EC) is a condition when there is a cicatricial deformity of the uterine cervix (as a result of traumatic injuries) with visualization of the ectopic columnar epithelium on the vaginal part of it. The ectopia is currently classified as a variant of the normal histophysiological state of the cervix. This article discusses the features of the course and methods of treatment of complicated EC.

Objective of the study is: to develop and evaluate the effectiveness of a new method of complex treatment of CE.

Material and methods. In an open prospective study, 133 patients with CE (groups 1 and 2) and 56 healthy women (group 3) has taken part. In group 1 (n = 83), we have used a method for treating CE developed by us, which included two stages: stage I –

elimination of microbial and viral pathogen in combination with immunomodulatory therapy, II – electrosurgical treatment (Leep biopsy) and treatment of the cervix with Galavit (100 mg of dry matter) dissolved in 5 ml of Miramistin (Patent for invention RU 2568768 C1). In group 2 (n = 50), surgical treatment of CE has been preceded by vaginal sanitation, empirical antibacterial and antiviral therapy. Diagnostic measures, in addition to standards, have included: determination of interleukins IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 in the discharge of the cervical canal, ultrasound diagnostics with Doppler measurements in the vessels of the central zone of the cervix. Statistica 7.0, SPSS 17 packages have been used for statistical processing.

Results and discussion. Before the start of treatment, patients in groups 1 and 2 have been found to have a combination of CE with cervicitis (100%), ASCUS cytological picture (more than 60%), abnormal colposcopic signs (100%), imbalance of the local immune system with a predominance of Th1 cytokines (the content of IL-8 increased 2.6 times; IL-1 β – 13 times; IL-6 – 20 times, and IL-10 – in 1.7 times) against the background of increased vascularization and cervical perfusion. The reparative process after Leep biopsy in group 1 has ended by the end of 3 weeks in 65.6% of patients, in group 2 – in 25.5%, after 5 weeks – in 100% and 57.4%, respectively, after 8 – in group 2, 91.5%. The average period of epithelialization of a wound on the cervix in group 1 was 27.4 ± 4.3 days, in group 2 – 39.5 ± 5.6 days ($p = 0.01$). After 2 years, the recurrence of cervical pathology has been recorded only in group 2 (34.0%).

Conclusion. The use of the developed method of two-stage complex therapy for CE increases the effectiveness of treatment, prevents complications after Leep biopsy, accelerates epithelialization by 30.6% and avoids recurrence of the disease.

Keywords: ectropion of the cervix, endocervicitis, urogenital infections, local immune status, vascularization of the cervix, complex treatment, aminodihydrophthalasindione sodium, Galavit

For citation: Khvorostukhina N.F., Novichkov D.A., Stepanova N.N. New possibilities of complex treatment of cervical ectropion. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(13):12–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-12-22>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Эктропион, или выворот шейки матки (ЭШМ), – это доброкачественное заболевание, которое смело можно отнести к разряду малоизученных. Несмотря на широкое внедрение в практику акушеров-гинекологов новых терминов, классификаций и современных методов диагностики, применительно к патологическим состояниям шейки матки проблема ведения пациенток с цервикальной патологией не теряет своей актуальности [1–4].

Как известно, ЭШМ представляет собой сочетание рубцовой деформации шейки (в результате травматических повреждений) с визуализацией на влажной ее части участка эктопии цилиндрического эпителия. Необходимо подчеркнуть, что в настоящее время эктопия отнесена к варианту нормального гистофизиологического состояния шейки матки и чаще встречается в подростковом возрасте и в период беременности [5], но именно этой «нозологие» посвящено большое количество отечественных и зарубежных публикаций [6–9]. Существует точка зрения, что цилиндрический эпителий эктоцервикса с его криптами является идеальным местом для внедрения возбудителей урогенитальных инфекций [10, 11], а длительная ассоциация эктопии с цервицитом может стать причиной нарушений пролиферации эпителия, развития дисплазии и рака шейки матки [12–15].

К сожалению, до настоящего времени некоторые специалисты продолжают ошибочно объединять понятия «эрозия», «эктопия» и «эктропион», считая ЭШМ вариантом нормы, не требующим какого-либо вмешательства [16, 17]. Согласно существующим рекомендациям при отсутствии жалоб и нормальной цитологической картине лечение ЭШМ не рекомендуется, а при разрывах

шейки матки II–III степени показано выполнение реконструктивно-пластических операций [18]. При этом в 2014 г. K.O. Wright et al. отметили у пациенток с ЭШМ повышенную потребность к назначению антибактериальных препаратов [17]. Кроме того, в последние годы все больше стало появляться исследований, свидетельствующих о возрастающей частоте осложненного течения ЭШМ, что негативно отражается как на показателях качества жизни женщин [12, 19, 20], так и на реализации репродуктивной функции, увеличивая риски невынашивания беременности и преждевременных родов [10, 21, 22].

В своей работе мы обратили внимание на ту категорию больных, у которых ОЭШМ был диагностирован уже после использования в анамнезе различных методов деструкции цервикальной патологии.

Цель исследования: разработать и оценить эффективность нового способа комплексного лечения осложненного эктропиона шейки матки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для реализации поставленной цели было проведено открытое проспективное исследование в период с 2011 по 2019 г. на кафедре акушерства и гинекологии педиатрического факультета Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского после одобрения этического комитета и получения добровольного информированного согласия женщин на обследование и лечение. Всего приняли участие в настоящей работе 189 пациенток, из них 133 – с осложненным ЭШМ (ОЭШМ – 1-я и 2-я группы) и 56 практически здоровых женщин (3-я группа). Критериями включения являлись: возраст участниц от 25 до 40 лет; в 1-й и 2-й группах – наличие эктропиона

после коагуляции цервикальной патологии в анамнезе. Критериями исключения из исследования стали: грубые разрывы шейки матки (II–III степени); воспалительные заболевания внутренних гениталий в стадии обострения; опухоли и новообразования внутренних половых органов, беременность и лактация; дисплазия (II–III степени) и рак шейки матки; сопутствующая соматическая патология в стадии декомпенсации.

В зависимости от варианта и этапов проводимого лечения больные с ОЭШМ были распределены на 4 группы. В 1А-группе (n = 22) осуществляли только I этап разработанного нами способа. В 1Б-группе (n = 61) использовали оба этапа, включая электрохирургическое лечение шейки матки (Леер-биопсию), при повторном выявлении аномальных картин цитологического и кольпоскопического исследований. Предложенный нами новый способ комплексного лечения ОЭШМ состоит из двух этапов [23]. На первом этапе в I фазу менструального цикла (3-й день) назначается курс иммунотерапии Пирогеналом (внутримышечно, с начальной дозы 25 мкг, через 48 ч, с постепенным и последовательным увеличением дозы на 25 мкг) до появления пирогенного эффекта – повышения температуры тела не ниже 38 °С, но не более максимальной дозы препарата 150 мкг. С момента фиксации гипертермии или введения дозы Пирогенала 150 мкг необходимо начать санацию влагалища, комбинированную антибактериальную, антимикотическую, противопротозойную и противовирусную терапию в сочетании с иммуномодулирующим и противовоспалительным препаратом Галавит (100 мг, в форме ректальных свечей) в течение 10 дней. Второй этап комплексного лечения включает Леер-биопсию шейки матки и обработку ее на 3, 5 и 7-е сут. после хирургического вмешательства препаратом Галавит (100 мг сухого вещества), растворенного в 5 мл Мирамистина, с последующим подведением тампона, смоченного в этом растворе, на 5 ч.

Во 2-й группе (n = 50) лечение ОЭШМ выполнялось по общепринятым стандартным методикам. На первом этапе при диагностике вульвовагинита и цервицита всем пациенткам этой группы (2А-группа: n = 3 + 2Б-группа: n = 47) назначали в течение 10 дней санацию влагалища, эмпирическую антибактериальную и противовирусную терапию. Второй этап – электрохирургическое лечение шейки матки (2Б-группа). В 1Б- и 2Б-группах Леер-биопсию шейки матки выполняли на второй день после завершения очередной менструации с использованием молекулярно-резонансного хирургического аппарата VESALIUS LX 80.

Обследование всех женщин соответствовало стандартам (приказ №572н). Дополнительно в динамике изучали состояние локального иммунного статуса по содержанию про- и противовоспалительных цитокинов (интерлейкинов IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10 в отделяемом цервикального канала) методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) наборами реагентов «Вектор-БЕСТ» (Новосибирск). Результаты оценивали с помощью иммуноферментного анализатора «Stat Fax-2100» (США), концентрации цитокинов выражали в пг/мл. Ультразвуковую

диагностику с доплерографией осуществляли на аппарате «Logiq S8» (GE Healthcare, США), измеряли параметры максимальной артериальной скорости (Vmax) и индекса резистентности (RI) в субэндоцервикальных и интраэндоцервикальных сосудах центральной зоны шейки матки. Васкуляризацию шейки матки определяли по методике М.Н. Буланова¹. Гистологическое исследование проводили стандартным методом. Эффективность лечебных мероприятий оценивали при динамическом контроле лабораторных и инструментальных методов диагностики через 1 и 2 мес. от начала лечения, также учитывали сроки эпителизации, частоту осложнений и рецидива цервикальной патологии.

Для статистической обработки использованы пакеты Statistica 7.0, SPSS 17 и статистические функции MS Excel'2003. При помощи критерия Колмогорова – Смирнова осуществляли проверку гипотезы на нормальность исходных данных. Полученные результаты представляли в виде среднего значения и стандартного отклонения – M (SD). При сравнении качественных показателей вычисляли абсолютные и относительные частоты наблюдений (n,%). Для установления различий между двумя средними значениями параметров применяли t-критерий Стьюдента, качественными – критерий χ² Фишера (значимыми считали отличия при p < 0,05). Связь между отдельными показателями устанавливали с помощью корреляционного анализа для непараметрических методов, значимость оценивали по коэффициенту Спирмена (R).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все женщины, включенные в исследование, были сопоставимы по возрасту (табл. 1). Несмотря на то что во всех группах в анамнезе были прослежены роды, проблемы с полноценной реализацией репродуктивной функции отметили только пациентки с ОЭШМ: преждевременные роды имели место в каждом четвертом наблюдении (1-я группа – n = 15 (24,6%); 2-я – n = 9 (26,5%), p = 0,84), а частота абортот и самопроизвольных выкидышей в 1-й и 2-й группах в 22 раза превышала показатель 3-й группы контроля.

Кроме того, удельный вес сопутствующих генитальных и соматических заболеваний с превалированием очагов хронической инфекции у больных с ОЭШМ (при отсутствии статистической разницы значений между 1-й и 2-й группами) существенно превышал аналогичные параметры 3-й группы (табл. 1).

Длительность существования цервикальной патологии у обследуемых 1-й и 2-й групп до включения их в исследования варьировала от 2 до 5 лет. Частота использования различных методов деструкции шейки матки в прошлом была сопоставима: чаще выполнялись диатермокоагуляция (1-я группа – 26,5%; 2-я – 26,0%), крио- (соответственно, 24,1 и 26,0%) и радиоволновая деструкция (21,7 и 20,0%), реже – лазерная (12,0 и 10,0%) и хими-

¹ Буланов М.Н. Ультразвуковая диагностика патологии шейки матки: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.19. М., 2004. Режим доступа: <https://viewer.rusneb.ru/ru/rsl01002734451?page=1&rotate=0&theme=white>.

● **Таблица 1.** Общая характеристика женщин в группах
 ● **Table 1.** General characteristics of women in groups

Параметры	1-я (n = 83)		2-я (n = 50)		3-я (n = 56)		p^{1-2}	p^{2-3}	p^{1-3}
Возраст, лет – M (SD)	28,4 (6,2)		27,8 (7,5)		27,5 (5,1)		0,95	0,97	0,91
Особенности акушерско-гинекологического анамнеза									
	n	%	n	%	n	%			
Роды	61	73,5	34	68,0	38	67,9	0,50	0,99	0,47
Аборт/выкидыш самопроизвольный	67	80,7	39	78,0	2	3,6	0,71	<0,001	<0,001
Хронический сальпингофорит	76	91,6	43	86,0	0	0,0	0,31	<0,001	<0,001
Вульвовагинит	77	92,8	47	94,0	1	1,8	0,79	<0,001	<0,001
Нарушения менструального цикла	49	59,0	26	52,0	0	0,0	0,43	<0,001	<0,001
Сопутствующие экстрагенитальные заболевания									
Тонзиллит	28	33,7	19	38,0	0	0,0	0,62	<0,001	<0,001
Пиелонефрит	52	62,7	26	52,0	0	0,0	0,23	<0,001	<0,001
Гастрит	38	45,8	20	40,0	4	7,1	0,52	<0,001	<0,001
Панкреатит	11	13,3	8	16,0	0	0,0	0,66	0,002	0,005
Увеличение щитовидной железы	32	38,6	18	36,0	8	14,3	0,77	0,01	0,002
Ожирение	43	51,8	25	50,0	2	3,6	0,84	<0,001	<0,001

ческая коагуляция (15,7 и 18,0%). Сроки констатации рецидива цервикальной патологии в 1-й и 2-й группах находились в пределах от 6 мес. до 1,5 года после перенесенного лечения.

При первичном обследовании женщин по результатам бактериоскопического исследования мазков нормоценоз был установлен во всех случаях только в 3-й группе (100%) и лишь в единичных – при ОЭШМ (1-я группа – n = 8 (9,7%); 2-я – n = 5 (10,0%), p = 0,95). В то же время бактериальный вагиноз по данным микроскопии и pH-метрии диагностирован у большей половины пациенток с ЭШМ (1-я группа – n = 46 (55,4%); 2-я – n = 29 (58,0%), p = 0,77), а у трети – неспецифический вагинит (соответственно, 34,9 и 32,0%; p = 0,73). При изучении особенностей бактериологического пейзажа отделяемого из цервикального канала при ОЭШМ обращало на себя внимание многообразие микробного спектра возбудителей при достаточно высокой контаминации патогенов (10^4 – 10^6 КОЕ/мл): преобладали *Gardnerella vaginalis*, *Corynebacterium sp.* и *Proteus* (почти в 50% наблюдений), *Candida sp.*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* (25%), *Streptococcus sp.* и *Mycoplasma hominis* (20%). Кроме того, проведение инфекционного скрининга методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) позволило выявить различные типы и комбинации *Human papillomavirus* высокого онкогенного риска (типы 16, 18, 31, 33, 39, 52, 58) у каждой 2-й больной с ОЭШМ (1-я группа – n = 48 (57,8%); 2-я – n = 27 (54,0%), p = 0,67), *Chlamydia trachomatis* (соответственно, n = 15 (18,1%) и n = 10 (20,0%), p = 0,78), *Ureaplasma urealyticum* (n = 14 (16,9%) и n = 9 (18,0%),

p = 0,87), *Mycoplasma hominis* (n = 29 (34,9%) и n = 16 (32,0%), p = 0,73). При дополнительном использовании ИФА в сыворотке крови всех участниц 1-й и 2-й групп обнаружены IgG к *Ureaplasma urealyticum* и *Human herpesvirus*, у 80% – IgG к *Chlamydia trachomatis* (n = 68 (81,9%) и n = 40 (80,0%), p = 0,78) и почти у 90% – к *Trichomonas vaginalis* (n = 76 (91,6%) и n = 46 (92,0%), p = 0,93). А удельный вес определения сывороточных концентраций IgM к возбудителям урогенитальных инфекций при ИФА совпадал с результатами ПЦР-тестирования.

Данные первичного цитологического исследования шейки матки свидетельствовали о преобладании у больных с ОЭШМ заключений, соответствующих ASCUS (Atypical Squamous Cells Undertermined Significance, или III тип мазка по Папаниколу: 1-я группа – n = 56 (67,5%); 2-я – n = 33 (66,0%), p = 0,86) и NILM (Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy, или II тип: n = 22 (26,5%) и n = 14 (28,0%), p = 0,85). Нормальная цитологическая картина (I тип мазка) при ОЭШМ встречалась лишь у 6,0% женщин (в 1-й группе: n = 5; во 2-й: n = 3; p = 0,99), что имело существенные отличия (p < 0,001) в сравнении с данными 3-й группы контроля (n = 56; 100%). При расширенной кольпоскопии до начала лечения признаки цервицита зафиксированы у всех больных с ОЭШМ, ацетобелый эпителий и йоднегативная зона определялись у 42,2% в 1-й группе (n = 35) и 44,0% – во 2-й (n = 22), пунктуация – у 22,9% и 24,0%, мозаика – у 25,3 и 26,0%, атипичная васкуляризация и лейкоплакия – у 16,7 и 14,0%, наботовы кисты – у 73,5 и 72,0%, открытые протоки желез – у 33,7 и 32,0% соответственно при отсутствии значимых межгрупповых различий. При этом у каждой второй пациентки с ОЭШМ исходно имело

место сочетание двух и более аномальных кольпоскопических признаков.

Контроль лабораторных тестов через 1 мес. от начала лечебных мероприятий показал положительную динамику в 1-й и во 2-й группах. По данным микроскопии удалось достичь нормализации микрофлоры у всех женщин с ОЭШМ, при бактериологическом исследовании ни в одном наблюдении не было обнаружено высокой контаминации патогенов в цервикальном канале. А скрининг на урогенитальные инфекции методом ПЦР-диагностики дал отрицательный результат. При анализе заключений цитологического исследования шейки матки в динамике после первого этапа лечения отмечено более выраженное снижение частоты диагностики III типа реакции мазка (ASCUS) в 1-й группе – в 2 раза, до 33,7% ($n = 28$; $p < 0,001$), чем во 2-й – в 1,2 раза, до 56,0% ($n = 28$; $p = 0,02$). Динамическое проведение кольпоскопии позволило проследить полное купирование эндоцервицита при ОЭШМ в обеих группах, а удельный вес выявления аномальных кольпоскопических признаков суммарно значимо уменьшался только в 1-й группе – в 1,4 раза (с 100 до 73,5%; $n = 61$; $p < 0,001$), в то время как во 2-й группе частота визуализации таких проявлений, как атипическая васкуляризация, ацетобелый эпителий, мозаика и пунктуация, практически не менялась (с 100 до 94,0%; $n = 47$; $p = 0,08$). Необходимость выполнения Leer-биопсии шейки матки при сохранении аномальных цито- и/или кольпоскопических заключений

после первого этапа лечения статистически значимо возрас- тала у пациенток после проведения эмпирической антибактериальной терапии и санации влагалища (94,0% – во 2-й группе против 73,5% в 1-й; $p = 0,004$).

После первого этапа лечения сравнительная оценка особенностей локального иммунного статуса у обследуемых в группах (табл. 2) продемонстрировала выраженные изменения продукции всех изучаемых цитокинов в отделяемом цервикального канала при ОЭШМ до начала лечения ($p < 0,001$).

Содержание противовоспалительного IL-10 у больных с ОЭШМ повышалось по отношению к контрольным значениям 3-й группы в 1,7 раза, более существенное увеличение концентраций интерлейкинов выявлено при исходном определении провоспалительных цитокинов: IL-8 – в 2,6 раза; IL-1 – в 13 раз; IL-6 – в 20 раз. С помощью корреляционного анализа в 1-й и 2-й группах доказано существование прямой зависимости средней силы между параметром доплерометрии V_{max} в субэндоцервикальных и интраэндоцервикальных артериях и IL-10 ($r = 0,420$; $p < 0,02$), IL-1 β ($r = 0,498$; $p < 0,02$) и IL-8 ($r = 0,570$; $p < 0,05$). Увеличение коэффициента корреляции наблюдалось между V_{max} и IL-6 ($r = 0,623$; $p < 0,01$). В 3-й группе сильных и средних коррелятивных связей между исследуемыми параметрами мы не обнаружили (коэффициенты корреляции не превышали 0,254).

При динамическом контроле через 1 мес. от начала лечения ОЭШМ в обеих группах прослежено снижение

● **Таблица 2.** Особенности локального иммунного статуса и динамика определения цитокинов в группах

● **Table 2.** Features of the local immune status and dynamics of cytokine determination in groups

Показатель пг/мл	Сроки исследования	1-я (n = 83)	2-я (n = 50)	3-я (n = 56)	p^{1-2}	p^{2-3}	p^{1-3}
		M (SD)	M (SD)	M (SD)			
IL-10	исходно	12,4 (0,8)	11,5 (1,1)	7,1 (0,9)	0,51	0,003	<0,001
	через 1 мес.	8,3 (0,6)* $p < 0,001$	9,7 (0,8) $p = 0,19$		0,16	0,03	0,27
	через 2 мес.	7,7 (0,3)* $p < 0,001$	10,5 (0,9) $p = 0,48$		0,004	0,009	0,53
IL-1 β	исходно	108,7 (13,3)	105,6 (11,9)	8,3 (1,1)	0,86	<0,001	<0,001
	через 1 мес.	33,3 (4,8)* $p < 0,001$	72,1 (6,2)* $p = 0,01$		<0,001	<0,001	<0,001
	через 2 мес.	9,9 (1,4)* $p < 0,001$	91,3 (9,5) $p = 0,35$		<0,001	<0,001	0,37
IL-6	исходно	334,5 (26,6)	329,4 (30,3)	15,6 (2,1)	0,90	<0,001	<0,001
	через 1 мес.	35,8 (4,5)* $p < 0,001$	76,9 (8,1)* $p < 0,001$		<0,001	<0,001	<0,001
	через 2 мес.	19,4 (1,3)* $p < 0,001$	160,7 (13,6)* $p < 0,001$		<0,001	<0,001	0,13
IL-8	исходно	292,1 (20,2)	267,2 (19,4)	102,9 (13,7)	0,38	<0,001	<0,001
	через 1 мес.	116,4 (14,4)* $p < 0,001$	205,2 (15,7)* $p = 0,01$		<0,001	<0,001	0,50
	через 2 мес.	95,6 (9,0)* $p < 0,001$	252,8 (17,2) $p = 0,58$		<0,001	<0,001	0,66

* Статистическая значимость показателей в сравнении с исходными данными.

уровней всех изучаемых локальных интерлейкинов, но более значимые изменения изучаемых параметров наблюдались в 1-й группе (табл. 2).

Совершенно противоположные результаты лабораторного и инструментального контроля были зафиксированы спустя 2 мес. от начала лечения (табл. 2). Выполнение Leer-биопсии шейки матки у женщин во 2-й группе спустя месяц привело к повышению продукции и про-, и противовоспалительных цитокинов в сравнении с предыдущими данными в этой группе после проведения курса эмпирической антимикробной терапии и санации влагалища, при этом полученные усредненные значения IL-10, IL-8 и IL-1 существенно не отличались от исходных параметров и сохраняли значимые различия с контрольными показателями 3-й группы. В то же время у пациенток 1-й группы спустя месяц после Leer-биопсии (через 2 мес. от начала лечения) имело место дальнейшее снижение концентраций всех определяемых локальных цитокинов до контрольных значений 3-й группы, что имело статистическую разницу как с исходными данными, так и с аналогичными показателями интерлейкинов в те же сроки исследования во 2-й группе.

Анализ данных УЗИ через 2 мес. свидетельствовал об уменьшении объема шейки матки после хирургического вмешательства в обеих группах. При этом в 1-й группе сохранялась положительная динамика параметров сонографии и доплерометрии, достигнутая после 1-го этапа комплексного лечения. А во 2-й группе спустя месяц после Leer-биопсии обнаружено некоторое увеличение количества цветковых пятен на шейке матки, утолщение эндоцервикса и повышение V_{max} и RI в центральных артериях практически до исходных значений, имеющих значимые различия с аналогичными показателями 1-й и 3-й групп.

Кроме того, только во 2-й группе спустя месяц после Leer-биопсии у 10 (21,3%) женщин были выявлены признаки неспецифического вагинита (при микроскопии) и цитологическая картина NILM. При контроле заключений бактериологических исследований посевов из цервикального канала у больных 2-й группы в 10 раз чаще ($n = 46$ (92%) против 7 (8,4%), $p < 0,001$) высевались различные резидентные представители микрофлоры (*Candida sp.*, *Escherichia coli*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*) при низкой контаминации возбудителей (не более 10^3 КОЕ/мл). Динамический скрининг на урогенитальные инфекции методом ПЦР у всех участниц 1-й группы был отрицательным, а во 2-й – вновь продемонстрировал положительные результаты к хламидийной, уреоплазменной и микоплазменной инфекциям, при этом суммарно частота обнаружения *Ureaplasma urealyticum* через 2 мес. от начала лечения в этой группе почти в два раза превышала исходные данные (с 9 (18,0%) до 19 (38,0%), $p = 0,03$) за счет пациенток после Leer-биопсии шейки матки. Методом ИФА во все сроки проводимых исследований в обеих группах определялись титры IgG к *Ureaplasma urealyticum*, *Herpes simplex* и *Chlamydia trachomatis*, но IgG к *Trichomonas vaginalis* через 2 мес. от начала лечения сохранялись только у пациенток 2-й группы.

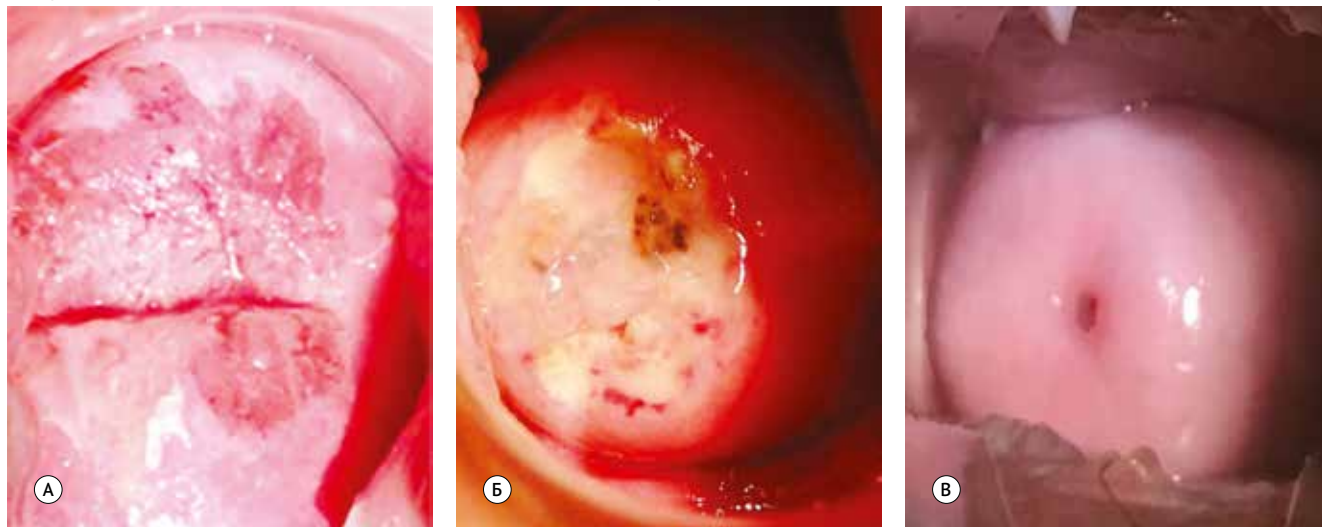
При изучении особенностей течения периода после выполнения хирургического лечения ОЭШМ на 7–12-е сут. у 42 больных 2Б-группы (89,4%) были диагностированы клинические и лабораторные признаки вагинита и эндоцервицита, а у 9 (19,1%) – обострения хронического воспалительного процесса внутренних гениталий, что потребовало дополнительного назначения санации влагалища и курса антимикробной, противовоспалительной терапии. Репаративный процесс после Leer-биопсии контролировали при помощи простой кольпоскопии в динамике через три, пять и восемь недель. Обращало на себя внимание удлинение сроков эпителизации раны на шейке матки во 2Б-группе до $39,5 \pm 5,6$ дня против $27,4 \pm 4,3$ дня – в 1Б-группе ($p = 0,01$). В 1Б-группе в большинстве наблюдений ($n = 40$; 65,6%) репаративный процесс заканчивался к концу 3-й нед., а полный эффект в 100% был достигнут на 5-й нед. после Leer-биопсии (рис. 1).

Во 2Б-группе полный эффект через три недели отмечен лишь у 12 женщин (25,5%), через пять – у 27 (57,4%), через восемь – у 43 (91,5%). А у 4 пациенток этой группы (8,5%) спустя 2 мес. после хирургического лечения ЭШМ удалось достичь лишь частичного эффекта: при кольпоскопии вокруг цервикального канала определялся участок слизистой с цилиндрическим эпителием размером $> 5-6$ мм на фоне неизмененного многослойного плоского эпителия (МПЭ) влагалищной части шейки матки (рис. 2).

Через 3 мес. от начала лечения при проведении расширенной кольпоскопии нормальная кольпоскопическая картина с визуализацией на влагалищной части шейки матки МПЭ зафиксирована у 72,3% обследуемых 1-й группы ($n = 60$), в то время как во 2-й – только у 46,0% ($n = 23$) ($p = 0,003$). Эктопия цилиндрического эпителия (ЭЦЭ) без аномальных проявлений выявлена в 27,7% наблюдений в 1-й группе, во 2-й – в 26,0% ($n = 13$), а ЭЦЭ в сочетании с цервицитом – в 28,0% ($n = 14$).

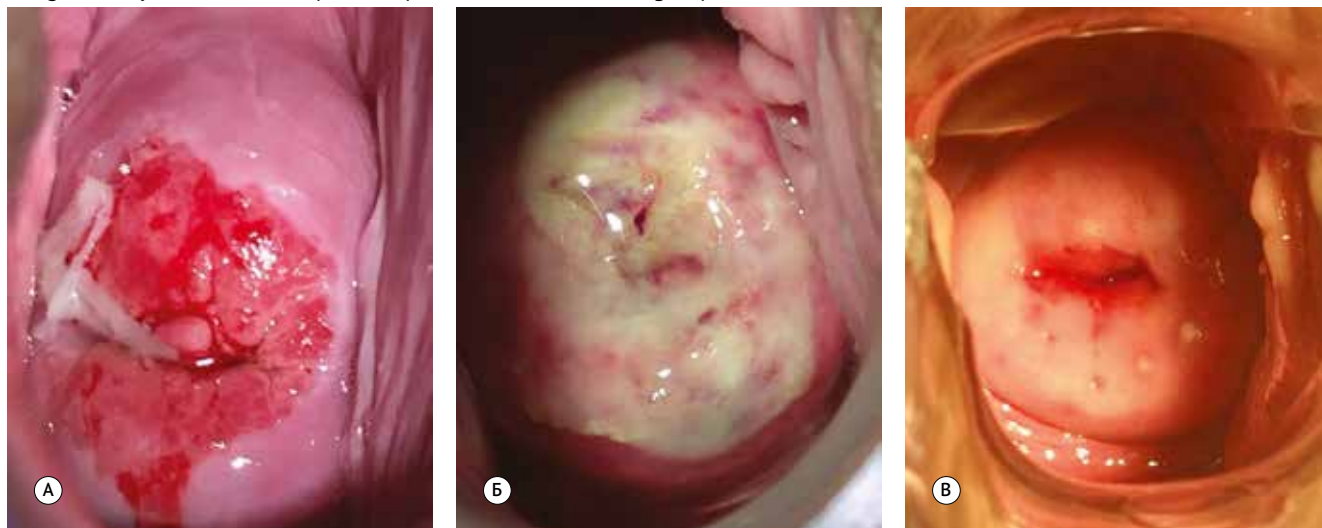
На основании результатов гистологического исследования удаленного при Leer-биопсии материала шейки матки установлено сочетание ОЭШМ с хроническим цервицитом (в 100% в обеих группах), эндоцервикозом (1Б-группа – $n = 36$ (59,0%); 2Б-группа – $n = 30$ (63,8%), $p = 0,61$), наботковыми кистами (соответственно, в 72,1 и 76,6% наблюдений, $p = 0,60$). В каждом 3-м препарате морфологически определялся паракератоз ($n = 20$ (32,8%) и $n = 16$ (34,0%), $p = 0,89$), а в каждом 4-м – акантоз и койлоцитоз ($n = 15$ (24,6%) и $n = 12$ (25,5%), $p = 0,91$). Несколько чаще при описании гистопрепаратов во 2Б-группе фиксировались гиперкератоз (в 1,5 раза: в 1Б-группе – $n = 20$ (42,6%) против $n = 17$ (27,9%) – во 2Б-группе, $p = 0,11$), лейкоплакия (в 1,3 раза: $n = 8$ (17,0%) против $n = 8$ (13,1%), $p = 0,57$) и сосудистая пролиферация (в 2 раза: $n = 6$ (12,8%) против $n = 4$ (6,6%), $p = 0,27$), но при отсутствии значимых межгрупповых различий. Однако удельный вес верификации цервикальной интраэпителиальной неоплазии I степени (CIn I) по результатам гистоанализа у пациенток 2Б-группы ($n = 29$; 61,7%) существенно превышал (в 2 раза) данные 1Б-группы ($n = 19$; 31,1%, $p = 0,002$).

- **Рисунок 1.** Динамика репаративного процесса на шейке матки в 1Б-группе
- **Figure 1.** Dynamics of the reparative process on the cervix in group 1B



а) до лечения; б) 7-е сут. после Леер-биопсии; в) полный эффект эпителизации через 5 нед. после Леер-биопсии
a) before treatment; b) on the 7th day after the Leep biopsy; c) the full effect of epithelization 5 weeks after the Leep biopsy

- **Рисунок 2.** Динамика репаративного процесса на шейке матки во 2Б-группе
- **Figure 2.** Dynamics of the reparative process on the cervix in group 2B



а) до лечения; б) 7-е сут. после Леер-биопсии; в) неполный эффект эпителизации через 8 нед. после Леер-биопсии
a) before treatment; b) on the 7th day after Leep biopsy; c) incomplete epithelization effect 8 weeks after Leep biopsy

Динамическое наблюдение участниц исследования в течение последующих 2 лет позволило констатировать отсутствие рецидива цервикальной патологии в 1-й группе, а во 2-й – частота рецидива заболеваний шейки матки составила 34,0% (n = 17).

ОБСУЖДЕНИЕ

Как известно, лечение любого заболевания будет являться эффективным в том случае, если оно обосновано с позиции этиопатогенеза. Результаты нашего исследования еще раз наглядно продемонстрировали тесную связь ЭШМ с очагами хронического воспалительного процесса, возбудителями урогенитальных инфекций, в т.ч. с *Human papillomavirus*, и дисбиотическими нарушениями вагинальной микрофлоры, что непосредственно

отражается на качестве жизни женщин, создавая проблемы с реализацией репродуктивной функции [19, 20, 22, 24]. Следует отметить, что именно с длительным воздействием микробного или вирусного инфекта, стимулирующего процессы клеточного атипизма при доброкачественных заболеваниях шейки матки, некоторые ученые связывают появление аномальных цито- и кольпоскопических картин [25–27], которые встречались в нашем исследовании практически у всех больных с ОЭШМ.

Не менее важным является факт выявленных нами нарушений локального иммунного статуса и усиленной васкуляризации шейки матки у больных с эктропионом. При ОЭШМ установлено существенное возрастание концентраций интерлейкинов IL-8 – в 2,6 раза; IL-1b – в 13 раз; IL-6 – в 20 раз, при недостаточном увеличении IL-10 – в 1,7 раза, что свидетельствует о преобладании

Th1-цитокинов и угнетении локальной противовоспалительной активности. Более выраженные изменения IL-6 при ОЭШМ мы связываем с местным иммунным ответом на воздействие повреждающих факторов на шейку матки. Согласно существующим публикациям, повышение продукции провоспалительных цитокинов в слизи цервикального канала в большей степени ассоциируется с цервицитом [28–30]. К сожалению, на сегодняшний день мы не нашли источников литературы, посвященных анализу особенностей гемодинамики в сосудах центральной зоны шейки матки у больных с ОЭШМ. В работе S. Cotarcea et al. представлены данные ультразвукового мониторинга при лечении 45 пациенток с ОЭШМ, при этом авторы, изучая показатели доплерометрии только в маточных артериях, не выявили значимых изменений [31]. В то же время увеличение индексов периферического сопротивления в маточных артериях и ускорение шеечной перфузии большинство исследователей относят к маркерам злокачественного новообразования [32, 33].

На основании полученных данных корреляционного анализа мы сделали вывод о том, что увеличение скорости кровотока в сосудах шейки матки повлечет за собой дальнейшее повышение локальных интерлейкинов, способствуя прогрессированию воспалительного процесса, повышая риск развития дисплазии и цервикального рака. При этом было высказано предположение, что при устранении инфекционного патогена и коррекции общих и местных иммунных нарушений можно рассчитывать на восстановление васкуляризации и шеечной перфузии, обеспечивая благоприятные условия для эпителизации шейки матки после использования хирургических методов лечения.

В процессе выполнения настоящей работы была прослежена недостаточная эффективность общепринятых лечебных мероприятий при подготовке шейки матки к Лер-биопсии. Доказано, что эмпирическая антибактериальная, противовирусная терапия и санация влагалища при осложненном течении ЭШМ (в сочетании с эндоцервицитом) приводит к временному купированию воспалительного процесса, обострение которого развивается после выполнения хирургического вмешательства и сопровождается повышением продукции локальных цитокинов в ответ на потенцирующее влияние операционной травмы [34]. Кроме того, использование стандартных подходов при лечении ОЭШМ не оказывает позитивного влияния на имеющиеся при данной патологии нарушения гемодинамики в сосудах шейки матки и изменения локального иммунного статуса, увеличивая в два раза вероятность возникновения Cln I по результатам гистологического исследования. Следует признать, что за последние годы предложено немало дополнительных способов лечения доброкачественных заболеваний шейки матки [35–39].

Отличительный признак нашего способа лечения – четкая последовательность сочетанных лечебных мероприятий по воздействию на этиологические и патогенетические факторы возникновения ОЭШМ: на I этапе – элиминация микробного и вирусного патогена в комбинации с иммуномодулирующей терапией, на II этапе – электрохирургическое лечение шейки матки (Лер-


биопсия – при сохранении аномальных цито- и/или кольпоскопической картины) и восстановление локального иммунного статуса на 3, 5 и 7-е сут. с использованием препарата Галавит (100 мг сухого вещества), растворенного в 5 мл Мирамистина.

Необходимо подчеркнуть известные положительные эффекты препарата Галавит – иммуномодулирующий и противовоспалительный – за счет обратимого (на 6–8 ч) подавления избыточного синтеза интерлейкина-1, фактора некроза опухоли и других провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода гиперактивированными макрофагами, которые определяют степень воспалительных реакций, их цикличность, а также выраженность интоксикации. Также известно, что препарат обладает стимулирующим влиянием на бактерицидную активность нейтрофильных гранулоцитов, усиливая фагоцитоз и повышая неспецифическую резистентность организма к инфекционным заболеваниям.

Сравнительный анализ параметров лабораторно-инструментального контроля при использовании различных вариантов лечения пациенток с ОЭШМ показал, что дополнительное назначение препарата Галавит на первом этапе комплексной терапии не только позволяет надежно купировать признаки воспалительного процесса половых органов за счет потенцирования действия антимикробных и противовирусных препаратов, но и способствует восстановлению синтеза локальных цитокинов и васкуляризации шейки матки, сохраняя стойкий положительный эффект даже после выполнения хирургического вмешательства. Вместе с тем при местном использовании Галавита в комбинации с антисептическим раствором на II этапе лечения ОЭШМ нами зафиксирован новый дополнительный эффект препарата – ускорение репаративных процессов на шейке матки после электрохирургического воздействия.

Выводы

ОЭШМ сочетается с цервицитом (100%), цитологической картиной типа ASCUS (более 60%) и NILM (более 25%), появлением аномальных кольпоскопических признаков (100%), дисбалансом локальной иммунной системы с преобладанием Th1-цитокинов, способствующих усилению васкуляризации и шеечной перфузии, что диктует необходимость детального обследования и комплексного лечения.

Применение разработанного способа двухэтапной комплексной терапии ОЭШМ, основанной на дополнительном назначении и на первом, и на втором этапах иммуномодулирующего и противовоспалительного препарата Галавит, повышает эффективность лечения за счет последовательного и адекватного воздействия на причину и следствие патологических изменений на шейке матки, позволяет предотвратить осложнения после Лер-биопсии, ускорить процессы эпителизации на 30,6% и избежать рецидива цервикальной патологии. 

Поступила / Received 23.07.2021
Поступила после рецензирования / Revised 16.08.2021
Принята в печать / Accepted 16.08.2021

- Боровкова Л.В., Ионова Е.В., Игнатьев А.А. Ранняя диагностика заболеваний шейки матки *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019;18(4):28–34. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-4-28-34>.
- Короленькова Л.И., Завольская Ж.А., Лешкина Г.В. Новые возможности молекулярного тестирования в цервикальном скрининге и ранней диагностике предрака и рака шейки матки (по материалам клинических рекомендаций «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки» Минздрава России от 2020 года). *Медицинский оппонент*. 2020;(3):2–18. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44641173>.
- Баяндина Н.Н., Славнова Е.Н. Возможности применения цифровых технологий в цитологической диагностике патологии шейки матки. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2021;10(3):11–18. <https://doi.org/10.17116/onkolog2021100311>.
- Ma Y, Xu T, Huang X, Wang X, Li C, Jerwick J. et al. Computer-Aided Diagnosis of Label-Free 3-D Optical Coherence Microscopy Images of Human Cervical Tissue. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2019;66(9):2447–2456. <https://doi.org/10.1109/tbme.2018.2890167>.
- Роговская С.И. *Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция*. 2-е изд. М.: Status Praesens; 2016. 852 с.
- Хворостухина Н.Ф., Михеева Ю.В., Новичков Д.А., Столярова У.В., Романовская А.В. Анализ причин рецидивирования эктопии шейки матки после коагуляции. *Фундаментальные исследования*. 2014;(10–3):562–566. Режим доступа: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=35464>.
- Михеева Ю.В., Хворостухина Н.Ф., Новичков Д.А. Современный подход к лечению осложненной эктопии шейки матки. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2016;10(2):24–31. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2016.10.2.024-031>.
- Мазур Ю.Ю., Пирогова В.И., Кузь Н.Н. Оценка состояния биоценоза влагалища у пациенток с рецидивом эктопии цилиндрического эпителия шейки матки в условиях инфицирования вирусом папилломы человека. *Здоровье женщины*. 2018;(6):37–41. <https://doi.org/10.15574/HW.2018.132.37>.
- Junior J.E., Giraldo P.C., Gonçalves A.K., do Amaral R.L., Linhares I.M. Uterine cervical ectopy during reproductive age: cytological and microbiological findings. *Diagn Cytopathol*. 2014;42(5):401–404. <https://doi.org/10.1002/dc.23053>.
- Koblos N.D. Features microecology genital tract in women of reproductive age with benign cervical pathology. *Lik Sprava*. 2015;(7–8):98–104. (In Ukrainian). Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27491159/>
- Kleppa E., Holmen S.D., Lillebø K., Kjetland E.F., Gundersen S.G., Taylor M. et al. Cervical ectopy: associations with sexually transmitted infections and HIV. A cross-sectional study of high school students in rural South Africa. *Sex Transm Infect*. 2015;91(2):124–129. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2014-051674>.
- Pirtea L., Grigoraş D., Matusz P., Pirtea M., Moleriu L., Tudor A. et al. Age and HPV type as risk factors for HPV persistence after loop excision in patients with high grade cervical lesions: an observational study. *BMC Surg*. 2016;16(1):70. <https://doi.org/10.1186/s12893-016-0185-7>.
- Wohlmeister D., Vianna D.R., Helfer V.E., Gimenes F., Consolaro M.E., Barcellos R.B. et al. Association of human papillomavirus and Chlamydia trachomatis with intraepithelial alterations in cervix samples. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2016;111(2):106–113. <https://doi.org/10.1590/0074-02760150330>.
- Zanotta N., Tornesello M.L., Annunziata C., Stellato G., Buonaguro F.M., Comar M. Candidate Soluble Immune Mediators in Young Women with High-Risk Human Papillomavirus Infection: High Expression of Chemokines Promoting Angiogenesis and Cell Proliferation. *PLoS ONE*. 2016;11(3):e0151851. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151851>.
- Macios A., Didkowska J., Wojciechowska U., Komerska K., Glińska P., Kamiński M.F., Nowakowski A. Risk factors of cervical cancer after a negative cytological diagnosis in Polish cervical cancer screening programme. *Cancer Med*. 2021;10(10):3449–3460. <https://doi.org/10.1002/cam4.3857>.
- Aggarwal P., Ben Amor A. Cervical Ectropion. 2020. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560709/>
- Wright K.O., Mohammed A.S., Salisu-Olatunji O., Kuyinu Y.A. Cervical Ectropion and Intra-Uterine Contraceptive Device (IUCD): a five-year retrospective study of family planning clients of a tertiary health institution in Lagos Nigeria. *BMC Res Notes*. 2014;7:946. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-7-946>.
- Фиринченко С.В., Манухин И.Б., Минкина Г.Н., Студеная Л.Б., Казенашев В.В. Некрасивая шейка матки. Что делать? (Кольпоскопическая картина без признаков ВПЧ-ассоциированного поражения). *Гинекология*. 2013;15(4):39–44. Режим доступа: <https://gynecology.orcscience.ru/2079-5831/article/view/28241>.
- Yildiz S., Alay I., Eren E., Karaca I., Gultekin G., Kaya C., Cengiz H. The impact of cryotherapy for symptomatic cervical ectropion on female sexual function and quality of life. *J Obstet Gynaecol*. 2021;41(5):815–820. <http://doi.org/10.1080/01443615.2020.1803243>.
- Mitchell L., King M., Brillhart N., Goldstein A. Cervical Ectropion May Be a Cause of Desquamative Inflammatory Vaginitis. *Sex Med*. 2017;5(3):e212–e214. <https://doi.org/10.1016/j.esxm.2017.03.001>.
- Манухин И.Б. Последний форпост шейки матки как «врата» репродуктивной системы: вклад в механизм преждевременных родов. *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2019;(1):89–96. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39240595>.
- Хворостухина Н.Ф., Новичков Д.А., Михеева Ю.В. *Эктропион шейки матки*. Саратов: СГМУ им. В.И. Разумовского; 2020. 144 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44646340>.
- Хворостухина Н.Ф., Новичков Д.А., Михеева Ю.В., Столярова У.В., Степанова Н.Н. *Способ лечения эктопии шейки матки*. Патент на изобретение RU 2568768 С1, 20.11.2015. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37459138>.
- Галиева Г.Д., Кокарева В.В., Абилова Н.А.К. Роль инфекций в развитии патологии шейки матки у пациенток репродуктивного возраста. *Ростовский научный журнал*. 2018;(1):222–227. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36511440>
- Somé O.R., Zongo N., Ka S., Wardini R., Dem A. Pap smear for mass screening: Results of an African experiment. *Gynecol Obstet Fertil*. 2016;44(6):336–340. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2016.04.006>.
- Paunovic V., Konevic S., Paunovic T. Association of human papillomavirus infection with cytology, colposcopy, histopathology, and risk factors in the development of low and high-grade lesions of the cervix. *J BUON*. 2016;21(3):659–665. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27569087/>
- Liu A.H., Gold M.A., Schiffman M., Smith K.M., Zuna R.E., Dunn S.T. et al. Comparison of Colposcopic Impression Based on Live Colposcopy and Evaluation of Static Digital Images. *J Low Genit Tract Dis*. 2016;20(2):154–161. <https://doi.org/10.1097/lgt.0000000000000194>.
- Грибова С.Н., Захарова Н.Б., Хворостухина Н.Ф., Михеева Ю.В. Состояние локальной иммунной системы шейки матки при хроническом неспецифическом цервиците у женщин репродуктивного возраста. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;(4):362. Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=20944>.
- Михеева Ю.В., Хворостухина Н.Ф., Захарова Н.Б., Новичков Д.А., Степанова Н.Н. Особенности синтеза цитокинов при различных формах эктопии шейки матки. *Международный журнал экспериментального образования*. 2016;(9–1):73–74. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26561502>
- Ning Y.M., Wang Y., Lü L., Li R.L., Liu C.J., Jiang Y.J., Zhu X.Z. Pathogenesis and clinical significance of interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in cervicitis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2009;89(24):1684–1686. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19957526>.
- Cotarcea S., Stefanescu C., Adam G., Voicu C., Cara M., Comanescu A. et al. The Importance of Ultrasound Monitoring of the Normal and Lesional Cervical Ectropion Treatment. *Curr Health Sci J*. 2016;42(2):188–196. <https://doi.org/10.12865/chsj.42.02.11>.
- Liang H., Fu M., Liu F.M., Song L., Li P., Zhou J. Transvaginal three-dimensional color power Doppler ultrasound and cervical MVD measurement in the detection of cervical intraepithelial neoplasia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(14):1979–1984. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25027335>.
- Doğan O., Pulatoğlu Ç., Başbuğ A., Ellibeş Kaya A., Yassa M. Discriminating Performance of Early Uterine and Cervical Artery Pulsatility and Resistivity In Pre-Invasive Cervical Lesions. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*. 2018;52(3):206–211. <https://doi.org/10.14744/semb.2018.07769>.
- Салов И.А., Шехтер М.С., Рогожина И.Е., Хворостухина Н.Ф., Михайлова Ю.В. Влияние изменений линейной скорости кровотока в маточных артериях на состояние иммунной системы при раке шейки матки. *International Journal on Immunorehabilitation*. 2010;12(2):166a. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13862384>.
- Таран О.А., Лобастова Т.В., Сторожук М.С. Эффективность применения вагинальных суппозиториев на основе хлорофиллита экстракта у пациенток после хирургического лечения эктопии шейки матки. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2015;(2):52–57. Режим доступа: https://r.recipe.by/ru/?editions=2015-38-n2&group_id=item_0&article_id=line_5.
- Давыдов А.И., Шахламова М.Н., Лебедев В.А. Хирургическое и послеоперационное лечение патологии шейки матки, ассоциированной с вирусом папилломы человека. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019;18(1):11–19. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-1-11-19>.
- Каунов Л.А., Герасимов А.М., Малышкина А.И., Николаенкова А.Ю., Андреев К.П. Эффективность различных видов криохирургического лечения у больных с доброкачественной патологией шейки матки. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2020;25(3–4):87–90. Режим доступа: <https://vestnik-ivgma.ru/attachments/735?locale=ru>.
- Краснопольский В.И., Зароченцева Н.В., Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Джиджихия Л.К., Баранов И.И., Джавахишвили М.Г. Cп II: современные направления в диагностике и лечении. *Акушерство и гинекология*. 2020;(1 прил.):18–25. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.1suppl.18-25>.
- Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р., Асатурова А.В., Андреев А.О., Перемыкина А.В., Проница В.А. Современные представления о предикторах и методах профилактики рецидивов цервикальной интраэпителиальной неоплазии после петлевой электроэксцизии. *Акушерство и гинекология*. 2020;(12):81–88. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.12.81-88>.

References

- Borovkova LV, Ionova E.V., Ignatev A.A. Early diagnosis of cervical diseases. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2019;18(4):28–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-4-28-34>.
- Korolenkova L.I., Zavolskaya Zh.A., Leshkina G.V. New opportunities of molecular testing in cervical screening and early diagnosis of cin and cervical cancer (based on the 2020 clinical guidelines of the Ministry of Healthcare "Cervical intraepithelial neoplasia, erosion and ectropion"). *Meditsinskij opponent = Medical Opponent*. 2020;(3):2–18. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44641173>.
- Bayandina N.N., Slavnova E.N. Possibilities of using digital technologies in the cytological diagnosis of cervical pathology. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = PA. Herzen Journal of Oncology*. 2021;10(3):11–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.11716/onkolog20211003111>.
- Ma Y., Xu T., Huang X., Wang X., Li C., Jerwick J. et al. Computer-Aided Diagnosis of Label-Free 3-D Optical Coherence Microscopy Images of Human Cervical Tissue. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2019;66(9):2447–2456. <https://doi.org/10.1109/tbme.2018.2890167>.
- Rogovskaya S.I. *The cervix, vagina, vulva. Physiology, pathology, colposcopy, aesthetic correction*. 2nd ed. Moscow: Status Praesens; 2016. 832 p. (In Russ.)
- Khvorostukhina N.F., Mikheeva Y.V., Novichkov D.A., Stolyarova U.V., Romanovskaya A.V. Analysis of causes of relapse of cervix ectopia after coagulation. *Fundamentalnye issledovaniya = Fundamental Research*. 2014;(10-3):562–566. (In Russ.) Available at: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=35464>.
- Mikheeva Y.V., Khvorostukhina N.F., Novichkov D.A. A modern approach to the treatment of complicated ectopia of the cervix. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2016;10(2):24–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2016.10.2.024-031>.
- Mazur Yu.Yu., Pyrohova V.I., Kuz N.M. Vaginal biocenosis state assessment in patients with cervical ectopy relapse in the conditions of human papillomavirus infection. *Zdorove zhenshchiny = Health of Woman*. 2018;(6):37–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.15574/HW.2018.132.37>.
- Junior J.E., Giraldo P.C., Gonçalves A.K., do Amaral R.L., Linhares I.M. Uterine cervical ectopy during reproductive age: cytological and microbiological findings. *Diagn Cytopathol*. 2014;42(5):401–404. <https://doi.org/10.1002/di.23053>.
- Kobloch N.D. Features microecology genital tract in women of reproductive age with benign cervical pathology. *Lik Sprava*. 2015;(7-8):98–104. (In Ukrainian). Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27491159/>
- Kleppa E., Holmen S.D., Lillebø K., Kjetland E.F., Gundersen S.G., Taylor M. et al. Cervical ectopy: associations with sexually transmitted infections and HIV. A cross-sectional study of high school students in rural South Africa. *Sex Transm Infect*. 2015;91(2):124–129. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2014-051674>.
- Pirtea L., Grigoraş D., Matuzs P., Pirtea M., Moleriu L., Tudor A. et al. Age and HPV type as risk factors for HPV persistence after loop excision in patients with high grade cervical lesions: an observational study. *BMC Surg*. 2016;16(1):70. <https://doi.org/10.1186/s12893-016-0185-7>.
- Wohlmeister D., Vianna D.R., Helfer V.E., Gimenes F., Consolaro M.E., Barcellos R.B. et al. Association of human papillomavirus and Chlamydia trachomatis with intraepithelial alterations in cervix samples. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2016;111(2):106–113. <https://doi.org/10.1590/0074-02760150330>.
- Zanotta N., Tornesello M.L., Annunziata C., Stellato G., Buonaguro F.M., Comar M. Candidate Soluble Immune Mediators in Young Women with High-Risk Human Papillomavirus Infection: High Expression of Chemokines Promoting Angiogenesis and Cell Proliferation. *PLoS ONE*. 2016;11(3):e0151851. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151851>.
- Macios A., Didkowska J., Wojciechowska U., Komerska K., Glińska P., Kamiński M.F., Nowakowski A. Risk factors of cervical cancer after a negative cytological diagnosis in Polish cervical cancer screening programme. *Cancer Med*. 2021;10(10):3449–3460. <https://doi.org/10.1002/cam4.3857>.
- Aggarwal P., Ben Amor A. Cervical Ectropion. 2020. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560709/>
- Wright K.O., Mohammed A.S., Saisu-Olatunji O., Kuyinu Y.A. Cervical Ectropion and Intra-Uterine Contraceptive Device (IUCD): a five-year retrospective study of family planning clients of a tertiary health institution in Lagos Nigeria. *BMC Res Notes*. 2014;7:946. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-7-946>.
- Firichenko S.V., Manoukhin I.B., Minkina G.N., Studyonaya L.B., Kazenashv V.V. Ugly cervix. what to do? (Colposcopic pattern with no signs of HPV-associated lesions). *Ginekologiya = Gynecology*. 2013;15(4):39–44. (In Russ.) Available at: <https://gynecology.science.ru/2079-5831/article/view/28241>.
- Yildiz S., Alay I., Eren E., Karaca I., Gultekin G., Kaya C., Cengiz H. The impact of cryotherapy for symptomatic cervical ectropion on female sexual function and quality of life. *J Obstet Gynaecol*. 2021;41(5):815–820. <http://doi.org/10.1080/01443615.2020.1803243>.
- Mitchell L., King M., Brillhart H., Goldstein A. Cervical Ectropion May Be a Cause of Desquamative Inflammatory Vaginitis. *Sex Med*. 2017;5(3):e212–e214. <https://doi.org/10.1016/j.esxm.2017.03.001>.
- Manukhin I.B. The last outpost of the cervix as the "gate" of the reproductive system: a contribution to the mechanism of premature birth. The condition is getting worse. *StatusPraesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyj brak = StatusPraesens. Gynecology, Obstetrics, Infertile Marriages*. 2019;(1):89–96. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39240595>
- Khvorostukhina N.F., Novichkov D.A., Mikheeva Y.V. *Ectropion of the cervix*. Saratov: Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 2020. 144 p. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44646340>.
- Khvorostukhina N.F., Novichkov D.A., Mikheeva Ju.V., Stoljarova U.V., Stepanova N.N. *Method of treating cervical ectopia*. Patent for the invention RU 2568768 C1, 20.11.2015. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37459138>.
- Galieva G.D., Kokareva V.V., Abilova N.A. The role of infections in the development of cervical pathology in patients of reproductive age. *Rostovskij nauchnyj zhurnal = Rostov Scientific Journal*. 2018;(11):222–227. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36511440>.
- Somé O.R., Zongo N., Ka S., Wardini R., Dem A. Pap smear for mass screening: Results of an African experiment. *Gynecol Obstet Fertil*. 2016;44(6):336–340. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2016.04.006>.
- Paunovic V., Konevic S., Paunovic T. Association of human papillomavirus infection with cytology, colposcopy, histopathology, and risk factors in the development of low and high-grade lesions of the cervix. *J BUON*. 2016;21(3):659–665. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27569087/>
- Liu A.H., Gold M.A., Schiffman M., Smith K.M., Zuna R.E., Dunn S.T. et al. Comparison of Colposcopic Impression Based on Live Colposcopy and Evaluation of Static Digital Images. *J Low Genit Tract Dis*. 2016;20(2):154–161. <https://doi.org/10.1097/igt.0000000000000194>.
- Gribova S.N., Zakharova N.B., Khvorostukhina N.F., Mikheeva Yu.V. The state of the local immune system cervix uteri with chronic nonspecific cervicitis in women of reproductive age. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2015;(4):362. (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=20944>.
- Mikheeva Ju.V., Khvorostukhina N.F., Zakharova N.B., Novichkov D.A., Stepanova N.N. Features of cytokine synthesis in various forms of cervical cancer. *Mezhdunarodnyj zhurnal eksperimentalnogo obrazovaniya = International Journal of Experimental Education*. 2016;(9-1):73–74. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26561502>
- Ning Y.M., Wang Y., Lü L., Li R.L., Liu C.J., Jiang Y.J., Zhu X.Z. Pathogenesis and clinical significance of interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in cervicitis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2009;89(24):1684–1686. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19957526>.
- Cotarcea S., Stefanescu C., Adam G., Voicu C., Cara M., Comanescu A. et al. The Importance of Ultrasound Monitoring of the Normal and Lesional Cervical Ectropion Treatment. *Curr Health Sci J*. 2016;42(2):188–196. <https://doi.org/10.12865/chsj.42.02.11>.
- Liang H., Fu M., Liu F.M., Song L., Li P., Zhou J. Transvaginal three-dimensional color power Doppler ultrasound and cervical MVD measurement in the detection of cervical intraepithelial neoplasia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(14):1979–1984. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25027335>.
- Doğan O., Pulatoğlu Ç., Başbuğ A., Ellibeş Kaya A., Yassa M. Discriminating Performance of Early Uterine and Cervical Artery Pulsatility and Resistivity In Pre-Invasive Cervical Lesions. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*. 2018;52(3):206–211. <https://doi.org/10.14744/semb.2018.07769>.
- Salov I.A., Shekhter M.S., Rogozhina I.E., Khvorostukhina N.F., Mikhailova Yu.V. Influence of changes in the linear velocity of blood flow in the uterine arteries on the state of the immune system in cervical cancer. *International Journal on Immunorehabilitation*. 2010;12(2):166a. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13862384>.
- Taran O., Lobastova T., Storozhuk M. The efficiency of treatment with chloroflypt extract vaginal suppositories in patients after surgical treatment of cervix ectopy. *Reproduktivnoe zdorove. Vostochnaya Evropa = Reproductive Health. Eastern Europe*. 2015;(2):52–57. (In Russ.) Available at: https://rz.recipe.by/ru/?editions=2015-38-n2&group_id=item_0&article_id=line_5.
- Davydov A.I., Shakhlamova M.N., Lebedev V.A. Surgical and post-operative treatment of cervical pathology associated with human papillomavirus. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2019;18(1):11–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-1-11-19>.
- Kaunov L.A., Gerasimov A.M., Malyskhina A.I., Nikolaenko A.Yu., Andreev K.P. Effectiveness of various types of cryosurgical treatment in patients with benign uterine cervix pathology. *Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii = Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2020;25(3-4):87–90. (In Russ.) Available at: <https://vestnik-ivgma.ru/attachments/735?locale=ru>.
- Krasnopol'skii V.I., Zarochentseva N.V., Ashrafyan L.A., Kiselev V.I., Dzhidzhikhya L.K., Baranov I.I., Dzhavakhishvili M.G. Current diagnosis and treatment of Clin II *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2020;(1 Suppl.):18–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2020.1suppl.18-25>.
- Prilepskaya V.N., Bairamova G.R., Asaturova A.V., Andreyev A.O., Peremykina A.V., Pronina V.A. Current understanding of predictors and methods for preventing recurrent cervical intraepithelial neoplasia after loop electrosurgical excision procedure. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2020;(12):81–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2020.12.81-88>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Хворостухина Н.Ф.

Написание текста – Хворостухина Н.Ф., Степанова Н.Н.

Сбор и обработка материала – Хворостухина Н.Ф., Новичков Д.А., Степанова Н.Н.

Статистическая обработка – Хворостухина Н.Ф., Новичков Д.А.

Редактирование – Хворостухина Н.Ф., Новичков Д.А.

Contribution of the authors:

Study concept and design – Nataliya F. Khvorostukhina

Text development – Nataliya F. Khvorostukhina, Natalya N. Stepanova

Collection and processing of material – Nataliya F. Khvorostukhina, Denis A. Novichkov, Natalya N. Stepanova

Statistical processing – Nataliya F. Khvorostukhina, Denis A. Novichkov

Editing – Nataliya F. Khvorostukhina, Denis A. Novichkov

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Обмен исследовательскими данными: данные, подтверждающие выводы исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Research data sharing: derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on request after the Principal Investigator approval.

Информация об авторах:

Хворостухина Наталия Федоровна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; Khvorostukhina-NF@yandex.ru

Новичков Денис Анатольевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; dnovichkov@mail.ru

Степанова Наталья Николаевна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; natali1063@mail.ru

Information of authors:

Nataliya F. Khvorostukhina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachya St., Saratov, 410012, Russia; Khvorostukhina-NF@yandex.ru

Denis A. Novichkov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachya St., Saratov, 410012, Russia; dnovichkov@mail.ru

Natalya N. Stepanova, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachya St., Saratov, 410012, Russia; natali1063@mail.ru