

УДК 618.146-002.446

Л.Д. Белоцерковцева, Л.В. Коваленко, А.Э. Каспарова, И.Г. Конарева
**СОСТОЯНИЕ ЛОКАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У ЖЕНЩИН
С ИЗМЕНЕНИЯМИ АРХИТЕКТониКИ ШЕЙКИ МАТКИ
И НОСИТЕЛЬСТВОМ ВПЧ**

Медицинский институт Сургутского Государственного Университета,
г. Сургут, Тюменская область, Российская Федерация

L. D. Belotserkovtseva, L. V. Kovalenko, A. E. Kasparova, I. G. Konareva
**THE STATE OF LOCAL IMMUNITY IN THE MUCOSA OF THE CERVICAL
CANAL IN WOMEN WITH CHANGES IN THE ARCHITECTONICS OF THE
CERVIX AND THE PRESENCE OF HPV**

Medical Institute of Surgut State University, Surgut, Tyumen Region, Russian Federation

Резюме. Целью исследования явилось изучение показателей гуморального иммунитета (иммуноглобулинов А и М) в цервикальной слизи при различных вариантах разрывов шейки матки у пациенток с носительством вируса папилломы человека. Обследовано 180 женщин. 1-ю контрольную группу составили пациентки с нормальной шейкой, 2-ю по 5-ю группы составили женщины с разрывами шейки матки от неровных контуров до более 1 см. Проведено микробиологическое, вирусологическое, цитологическое, иммунологическое, морфологическое, а также кольпоскопическое и эзографическое исследования. **Установлено**, что у пациенток с разрывами шейки матки более 1 см выявляется максимальное количество случаев хронического цервицита (75,0%) и носительство ВПЧ 16 и 18 типов (33,7%), снижение иммуноглобулинов А и М в цервикальной слизи, развитие высокого риска неопластического процесса (16,6%).

Ключевые слова: иммуноглобулины, цервикальная слизь, папилломавирусная инфекция, архитектоника шейки матки

Abstract. The aim of the study was to investigate the humoral immunity (immunoglobulins A and M) in cervical secretion in different types of ruptures of the cervix in patients with carriage of human papilloma virus. Surveyed 180 women. The 1st control group consisted of patients with a normal cervix, the 2nd to 5th groups were women with tears of the cervix from rough outlines to a more 1 see of microbiological, virological, cytological, immunological, morphological, and colposcopic and echographic study. It is established that in patients with ruptures of the cervix more than 1 cm is detected maximum number of cases of chronic cervicitis (75,0%) and the presence of HPV 16 and 18 types (33,4%), decrease of immunoglobulins A and M in the cervical mucus, the development of high-risk neoplastic process (of 16,6%).

Keywords: immunoglobulin, cervical mucus, papilloma viral infection, cervix uteri architectonics

Конфликт интересов отсутствует.

There is no conflict of interest.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:
Конарева Ирина Геннадьевна
i.konareva@bk.ru

Contact information of the author responsible for correspondence:
Irina G. Konareva
i.konareva@bk

Дата поступления 12.01.2017

Received 12.01.2017

Образец цитирования:

Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Каспарова А.Э., Конарева И.Г. Состояние локального иммунитета у женщин с изменениями архитектоники шейки матки и носительством ВПЧ. Вестник уральской медицинской академической науки. 2017, Том 14, №1, с. 67–74, DOI: 10.22138/2500-0918-2017-14-1-67-74

For citation:

Belotserkovtseva L.D., Kovalenko L.V., Kasparova A.E., Konareva I.G. The state of local immunity in the mucosa of the cervical canal in women with changes in the architectonics of the cervix and the presence of HPV. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. Journal of Ural Medical Academic Science. 2017, Vol. 14, no. 1, pp. 67–74. DOI: 10.22138/2500-0918-2017-14-1-67-74 [In Russ.]

Цервикальный рак представляет важную проблему для здравоохранения во всем мире. За последние 15 лет заболеваемость раком шейки матки у женщин репродуктивного возраста в Российской Федерации увеличилась более чем в два раза, занимая первое место среди всех онкологических заболеваний у женщин в возрасте до 30 лет. Рост заболеваемости раком шейки матки в нашей стране свидетельствует о недостаточности мер по первичной и вторичной профилактике данного заболевания. Важнейший патогенетический фактор канцерогенеза — инфицирование женщины вирусом папилломы человека (ВПЧ). Слизистая оболочка женских половых путей создает мощный физиологический и иммунологический барьеры, которые способствуют предотвращению инфицирования верхних отделов генитальной области. Вместе с тем, они участвуют в процессах прямого или косвенного влияния на развитие неопластического процесса [1]. В свете сегодняшних представлений, шейка матки может считаться автономной частью репродуктивной системы женщины. В норме длина ее составляет 3–4 см, диаметр 2–3 см, толщина стенки 1 см. Цервикальный канал (эндоцервикс) имеет веретенообразную форму матки и выстлан цилиндрическим эпителием [1, 2]. Первоначальная линия защиты урогенитального тракта представлена механическим барьером, состоящим из эпителиальных клеток [1]. Клетки цилиндрического эпителия эндоцервикса продуцируют щечную слизь. Слизь движется от внутреннего зева к наружному, причем по периферии цервикального канала сильнее, чем в центре [2]. Во всей женской половой системе эндоцервикс шейки матки является местом наибольшей иммунологической активности. Секрет шейки матки содержит Т-лимфоциты, комплемент, иммуноглобулины (Ig) А, М и G, лизоцим, лактоферрин, В-лизины, интерфероны. Секреторный иммуноглобулин А (sIgA) синтезируется только в эпителиальных клетках. В составе секрета sIgA подавляет способность вирусов и бактерий к адгезии на поверхности эпителиального пласта. IgM агглютинируют бактерии, нейтрализуют вирусы, активируют комплемент и фагоцитоз, способствуя тем самым элиминации возбудителя [1, 3].

При заболеваниях шейки матки изменяется локальный иммунитет нижнего отдела генитального тракта (изменяется цитокиновый баланс, уменьшается количество макрофагов и др.), что оказывает негативное влияние на репродуктивное здоровье женщин [4].

Микробная среда влагалища и шейки матки обеспечивает защиту от воздействия патогенных факторов. В норме лактобактерии доминируют в микробном пейзаже влагалища у женщин репродуктивного возраста, при этом в микробиоте влагалища аэробные бактерии составляют 10^5 – 10^8 КОЕ/мл, анаэробные — 90,0–95,0% всех микроорганизмов [2, 3, 4]. В связи с отсутствием повсеместной специфической профилактики от вируса папилломы человека (ВПЧ), при высоком риске инфицирования вирусом и др. патогенными штаммами урогенитальных инфекций, возникает нарушение иммунной защиты репродуктивного тракта и

риск развития рака шейки матки.

По мнению В.Н. Прилепской и др. [5] поражение ВПЧ-инфекции начинается с внедрения вирусных частиц в недифференцированные базальные эпителиальные клетки через ссадины и раны шейки матки. При этом амплификация внехромосомной вирусной ДНК и экспрессия капсидных белков происходят последовательно в средних и поверхностных слоях многослойного плоского эпителия, а при прогрессии инфекции к поражению всей толщи эпителия и развитию интрацервикальной эпителиальной неоплазии.

При деформации шейки матки возникают дополнительные нарушения физиологического и иммунологического барьеров, которые в норме образуются сомкнутым наружным зевом. Нормальная структура шейки матки должна удерживать слизистую пробку в цервикальном канале. По мнению ряда исследователей, при деформации шейки матки формируется длительно существующий эктропион с зоной трансформации и цервицита. При этом мишенью для воздействия ВПЧ — основного онкогена шейки матки, является метапластический эпителий в зоне трансформации шейки матки. По данным статистики, частота возникновения микроинвазивного рака в зоне трансформации составляет 90,5%, внутриэпителиального рака — 95,4%, в цервикальном канале — 78,4 и 67,4% соответственно. Поэтому в генезе развития предраковых заболеваний и рака шейки матки, помимо инфицирования ВПЧ, рядом авторов на первое место ставятся травматические повреждения шейки матки после родов, аборт [2, 6].

Как показывают данные литературы, в повседневной практике диагностируется только выраженная деформация шейки матки в виде эктропиона. Менее выраженная деформация зачастую вообще не принимается во внимание.

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния локального иммунитета слизистой шейки матки при различных вариантах нарушения ее архитектоники у пациенток с носительством вируса папилломы человека.

Материалы и методы

На базе Консультативно-диагностического отделения БУ ХМАО-Югры «Сургутский клинический перинатальный центр» было обследовано 180 женщин без и с нарушением архитектоники шейки матки. По характеру изменений наружного зева все пациентки распределены в 5 групп: I группу (контрольную) составили 30 человек с неизменной шейкой матки, во II группу исследования включены 49 женщин с неровностью контуров наружного зева шейки матки, в III группу — 46 человек с дефектами наружного зева до 0,5 см, IV группу составили 45 женщин с дефектами наружного зева от 0,5 до 1,0 см, в V группу включены 12 пациенток с дефектами шейки матки более 1 см.

Средний возраст обследованных составил в группе контроля 28,96 (19–37) лет, во II группе — 19,5 (10,0–20,0) лет, в III группе — 32,3 (29,0–44,0) лет, в

IV группе — 35,6 (29,0–43,5) лет, в V группе — 33,0 (22,0–45,0) года, то есть в последних двух группах, где анатомическое поражение было наиболее выраженным, встречались женщины более старшего возраста.

Клинические методы исследования включали сбор анамнестических данных, общий осмотр, специальное гинекологическое исследование. Состояние биоценоза генитального тракта исследовано при помощи набора реагентов Фемофлор-16 методом ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени. Вирус папилломы человека выявляли количественно и типировали методом ПЦР с применением комплекта реагентов HPV-21 по стандартной методике. Забор материала для цитологического исследования проводился на 5–20 день менструального цикла с помощью цитощеток одновременно из влагалищной части шейки матки, зоны стыка и цервикального канала с соблюдением стандартных рекомендаций для получения адекватного образца. После забора материал помещали в пробирку со стабилизирующим раствором и отправляли в цитологическую лабораторию. Окраска цитологических мазков проводилась по методике Папаниколау. Интерпретация результатов цитологического исследования проводилась по системе Бетесда (1991 г.). Состояние местного иммунитета оценивалось по содержанию иммуноглобулинов А (sIgA) и М (IgM) в цервикально-слизи. Забор цервикальной слизи осуществлялся в периовуляторном периоде зондом «Юнона». Параллельно с помощью этого же зонда проводили измерение дефектов наружного зева шейки матки. Концентрацию определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью наборов реагентов ИФА-Бест sIgA секреторный и IgM общий. Для оценки архитектоники шейки матки использовалась трансвагинальная эхография. Оценивались длина, переднезадний, поперечный размеры шейки матки. Ультразвуковое исследование проводилось на 5–20 день менструального цикла трансвагинальным датчиком частотой 8МГц на аппарате VolusonR8. Кольпоскопическое исследование шейки матки проводилось с помощью кольпоскопа Liesegang при 7,5×15×30 кратном увеличении по стандартной методике. Интерпретация результатов кольпоскопического исследования проводилась согласно Единой Международной классификации, принятой на Всемирном конгрессе по кольпоскопии в 2011 г. в Рио-де-Жанейро. Участок для биопсии определялся в ходе проведения кольпоскопического исследования. Забор материала проводился специальной вольфрамовой петлей, прилагаемой к прибору «Сургитрон». Морфологическое изучение биоптатов шейки матки и соскобов цервикального канала проведено стандартным методом. Для интерпретации результатов использовалась классификация фоновых заболеваний, предраковых состояний и рака шейки матки (И.А. Яковлева, Б.Г. Кукутэ, 1979 г.) и адаптированный вариант классификации Бетесда. Диагноз папиллома-вирусной инфекции выставлялся не только с учетом ВПЧ тестирования, но и с позиций гисто-

логических изменений тканей шейки матки и признаков папиллома-вирусной инфекции. Статистическая обработка материала проводилась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA-6.0.

Результаты и их обсуждение

Перед углубленным обследованием шейки матки был проведен осмотр в зеркалах и ее ультразвуковое исследование. В ходе трансвагинальной эхографии нами изучены анатомические параметры шейки матки — длина, передне-задний и поперечные размеры шейки матки (табл. 1).

При анализе данных ультразвукового исследования при сравнении группы контроля и групп исследования выявлено, что наибольшие размеры шейки матки выявлены в V группе исследования с деформацией шейки разрывами более 1 см: длина 3,4 см, передне-задний размер 3,7 см, поперечный размер 3,9 см ($p < 0,05–0,001$). Увеличение размеров шейки матки, по-видимому, связано с новыми качественными анатомическими изменениями эндоцервикса на фоне травмы.

По результатам микробиологического исследования шейки матки установлено, что у женщин с измененной архитектурой шейки матки наблюдались изменения микробиоценоза цервикального канала. Полученные данные свидетельствуют о многообразии видов микроорганизмов в группах исследования. В ходе исследования выявлены статистически значимые различия в сторону возрастания носительства условно-патогенной флоры между группой контроля и II, III, IV, V группами исследования. В структуре возбудителей инфекции в III и IV группах преобладали грибы рода *Candida albicans* (34,8 и 41,9%), *Mycoplasma hominis* (34,8 и 41,9%), *Enterococcus faecalis* (41,3 и 53,5%), *Escherichia coli* (36,9 и 44,2%) соответственно. В группе женщин с разрывами (от 0,5 до 1 см) выявлен высокий уровень микст-инфекции в цервикальном канале шейки матки — 90,7% соответственно (табл. 2).

На основании исследований получено, что анатомические повреждения шейки матки сопровождаются нарушением микробиотического состояния цервикальной флоры и высоким уровнем носительства условно-патогенной флоры и микст-инфекции.

Все пациентки в группах исследования были ВПЧ-положительными. Статистически значимых различий в частоте встречаемости облигантных онкогенов не выявлено. Только в группе с дефектами наружного зева более 1 см у 2 пациенток (33,4%) отмечено наличие как 16, так и 18 типов ВПЧ (табл. 3).

Результаты исследования шейки матки при анатомическом повреждении ее архитектоники на ВПЧ высокого онкогенного риска (16 и 18 типы) показали самый высокий, статистически значимый уровень носительства в IV, V группах исследования. При этом при изучении вирусной нагрузки наивысший уровень 4,9 Lg был зарегистрирован у пациенток с анатомическим дефектом шейки матки от 0,5 и 1,0 см и более 1 см. При сравнении показателей уровня общей вирус-

ной нагрузки с высоким уровнем значимости зарегистрированы различия между II и IV группами исследования (табл. 4).

По данным исследования показателей гуморального иммунитета установлено повышенное содержание иммуноглобулинов в цервикальной слизи как в группе контроля, так и в клинических группах исследования с незначительными разрывами шейки матки. Показатели sIgA у здоровых женщин составили 2,3 (0,001–3,8) г/л, IgM — 0,1 (0,001–0,1) г/л. В группах исследования наибольшее значение показателя sIgA и IgM зарегистрировано во II группе и составили 3,4 (0,1–7,6) г/л и 0,001 (0,001–0,1) г/л соответственно. Статистически значимые различия sIgA и IgM со всеми группами исследования имели пациентки с наиболее выраженными патологическими изменениями в IV и V клинических группах (табл. 4). Снижение уровней иммуноглобулинов в цервикальной слизи в этих группах, по-видимому, связано с повреждением зоны эндоцервикса и нарушением микробиоты, а также с персистенцией ВПЧ.

При анализе результатов цитологического исследования (табл. 5) выявлено, что в контрольной группе все мазки соответствовали норме (NILM). Аномальные мазки различных степеней зарегистрированы во всех группах исследования. Обращает на себя внимание, что в группе с максимальной деформацией шейки матки обнаружен повышенный уровень цитологических мазков (8,3%) с высокой степенью интраэпителиального поражения (HSIL) ($p > 0,05$) (табл. 5).

Учитывая наличие анатомических повреждений архитектоники шейки матки и носительство ВПЧ, в том числе онкогенных типов, в комплекс обследования была включена расширенная кольпоскопия. Закономерно, что данные кольпоскопического исследования у пациенток контрольной группы соответствовали норме и были адекватны. Зона трансформации 1 типа в 100% случаев зарегистрирована в группе с неровными контурами наружного зева. Зоны трансформации 2 типа чаще встречались в группе с дефектами до 1 см — в 27,9% случаев, а 3 типа — в группе с дефектами более 1 см — 50,0% случаев. При этом с высоким уровнем статистической значимости выявлено слабовыраженное поражение в IV группе исследования (83,7%), выраженное поражение и подозрение на инвазию в V группе обследованных (25,0%) (табл. 6).

Пациенткам контрольной группы исследования биопсия шейки матки не проводилась, так как не была показана. Сравнение данных проводилось только в группах исследования. Во всех группах исследования зарегистрированы как поражения легкой степени, так и тяжелой степени. Среди поражений легкой степени цервицит чаще встречался в группе пациенток с дефектами более 1 см — 75,0%, лейкоплакия в группе с неровными контурами наружного зева — 34,7%, CIN I в группе с дефектами от 0,5 до 1 см — 16,3% соответственно. Выраженное поражение также зарегистрировано во всех группах исследования. Однако карцинома *in situ* и CIN III в 8,3% случаев отмечены в группе с дефектами более 1 см (табл. 7).

Таким образом, в проведенном исследовании установлено, что неэффективность элиминации вируса у пациенток с анатомическим повреждением архитектоники шейки матки и носительством ВПЧ связана с комплексом патогенетических нарушений в эпителии шейки матки на фоне хронического воспалительного процесса и нарушений локального гуморального иммунитета в сочетании с дополнительным фактором (разрывом шейки матки), которые влияют на интеграцию патологического процесса.

Полученные данные подтверждают, что посттравматические изменения экзо- и эндоцервикса являются предшествующим и последующим дополнительным фактором нарушения микробиоты влагалища цервикального канала и персистенции инфекции. При папилломавирусной инфекции в эндоцервиксе шейки матки отмечена реакция локального гуморального звена иммунитета со снижением концентрации антигенопосредованных иммуноглобулина А и появлением иммуноглобулина М, и развитие хронического воспалительного процесса эндоцервикса.

Выводы

1. При эхографическом исследовании разрывов шейки матки более 1 см выявляются наибольшие размеры шейки матки, что, по-видимому, связано с новыми качественными анатомическими изменениями эндоцервикса после перенесенной травмы.

2. Анатомические повреждения шейки матки в 100% случаев сопровождаются нарушением микробиотического состояния цервикальной флоры, высоким уровнем носительства условно-патогенной флоры и микст-инфекции, а также развитием хронического воспалительного процесса в эпителии (75,0%).

3. Совокупность факторов повреждения шейки матки: длительное носительство ВПЧ, хронический воспалительный процесс на фоне массивной специфической вирусной и неспецифической флоры, а также нарушение архитектоники шейки матки с разрывами более 1 см сопровождаются комплексом нарушений гуморального иммунитета — снижением иммуноглобулина А и появлением иммуноглобулина М в цервикальной слизи, что в свою очередь приводит к патологии физиологической защиты и развитию высокого риска неопластического процесса (16,6%).

Таблица 1

Результаты эхографического исследования шейки матки при анатомическом повреждении ее архитектоники и носительстве ВПЧ

Table 1

The results of ultrasonographic studies of the uterine cervix by the anatomical damage to its architectonics and the presence of HPV

	I группа/ I group (n = 30)	II группа/ II group (n = 49)	III группа/ III group (n = 46)	IV группа/ IV group (n = 43)	V группа/ V group (n = 12)
Длина (см)/ Length (cm)	3,2 (2,8-3,4)	3,3 (3,1-3,8) ^{1-2*}	3,5 (3,3-3,9) ^{1, 2-3*}	2,5 (2,4-3,0) ^{1, 2, 3-4*}	3,4 (2,8-3,4) ^{1-5*** 2, 3, 4-5*}
передне-задний размер (см)/ anterior-posterior size (cm)	3,0 (2,8-3,2)	3,0 (2,9-3,4) ^{1-2*}	3,4 (3,0-3,7) ^{1-3*** 2-3*}	3,3 (3,1-3,0) ^{1, 2, 3-4*}	3,7 (3,4-3,9) ^{1, 2, 3, 4-5*}
Поперечный размер (см)/ crosssize (cm)	3,3 (2,9-3,6)	3,4 (3,2-3,9) ^{1-2*}	3,6 (3,3-3,9) ^{1, 2-3*}	3,4 (3,2-3,5) ^{1-4*** 2, 3-4*}	3,9 (3,6-4,2) ^{1, 2, 3, 4-5*}

Примечание: Манн-Уитни(U), Фишер (Ф) — различия статистически значимы между группами исследования при *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Note: Mann-Whitney(U), Fischer (Ф) — differences were statistically significant between study groups at *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

Таблица 2

Результаты микробиологического мониторинга шейки матки при анатомическом повреждении ее архитектоники и носительстве ВПЧ

Table 2

The results of the microbiological monitoring of the cervix in anatomical damage to its architectonics and the presence of HPV

	I группа/ I group (n = 30)	II группа/ II group (n = 49)	III группа/ III group (n = 46)	IV группа/ IV group (n = 43)	V группа/ V group (n = 12)
<i>Candida albicans</i>	5 (16,7 %)	7 (14,3 %) ^{1-2*}	16 (34,8 %) ^{1-3**, 2-3***}	18 (41,9 %) ^{1, 2-4***, 3-4*}	1 (8,3 %) ^{1, 2, 3-5*, 3-5**, 4-5***}
<i>Ureaplasma urelitycum</i>	4 (13,3 %)	21 (42,8 %) ^{1-2***}	11 (23,9 %) ^{1-3*, 2-3**}	12 (27,9 %) ^{1, 2, 3-4*}	4 (33,3 %) ^{1, 2, 3, 4-5*}
<i>Mycoplasma hominis</i>	4 (13,3 %)	27(55,1 %) ^{1-2***}	16 (34,8 %) ^{1, 2-3**}	18 (41,9 %) ^{1-4***, 2, 3-4*}	3 (25,0 %) ^{1, 3, 4-5*, 2-5**}
<i>Enterococcus faecalis</i>	3 (10,0 %)	18 (36,7 %) ^{1-2***}	19 (41,3 %) ^{1-3***, 2-3*}	23 (53,5 %) ^{1-4***, 2, 3-4*}	-
<i>Esherichia coli</i>	3 (10,0 %)	15 (30,6 %) ^{1-2***}	17 (36,9 %) ^{1-3***, 2-3*}	19 (44,2 %) ^{1-4***, 2, 3-4*}	3 (25,0 %) ^{1, 2, 3, 4-5*}
<i>Gardnerellavaginalis</i>	6 (20,0 %)	10 (20,4 %) ^{1-2*}	12 (26,1 %) ^{1, 2-3*}	-	2 (16,7 %) ^{1, 2, 3-5*}
Другая флора/ Otherflora	4 (13,3 %)	9 (18,4 %) ^{1-2*}	5 (10,9 %) ^{1, 2-3*}	-	-
Микст- инфекция/ Mixed-infection	3 (11,1 %)	44 (89,8 %) ^{1-2***}	38 (82,6 %) ^{1-3***, 2-3*}	39 (90,7 %) ^{1-4*** 2, 3-4*}	8 (66,7 %) ^{1-5***, 2, 4-5**, 3-5*}
Нетроста/ There is no growth	4 (13,3 %)	5 (10,2 %) ^{1-2*}	8 (17,4 %) ^{1, 2-3*}	4 (9,3 %) ^{1, 2, 3-4*}	4(33,3 %) ^{1, 3-5*, 2-5**, 4-5**}

Примечание: Манн-Уитни (U), Фишер (Ф) — различия статистически значимы между группами исследования при *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001/

Note: Mann-Whitney (U), Fischer (Ф) — differences were statistically significant between study groups at *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

Таблица 3

Результаты исследования шейки матки при анатомическом повреждении ее архитектоники на ВПЧ высокого онкогенного риска (16 и 18 типы)

Table 3

The results of the study of the cervix in anatomical damage to its architectonics HPV high-risk types (16 and 18 types)

	I группа/ I group (n = 30)	II группа/ II group (n = 49)	III группа/ III group (n = 46)	IV группа/ IV group (n = 43)	V группа/ V group (n = 12)
Тип 16/ Typ16	-	7 (14,3 %)	10 (21,7 %) ^{2-3*}	10 (23,3 %) ^{2, 3-4*}	3 (25,0 %) ^{2, 3, 4-5*}
Тип 18/ Typ18	-	5 (10,2 %)	7 (15,2 %) ^{2-3*}	4 (9,3 %) ^{2, 3-4*}	2 (16,7 %) ^{2, 3, 4-5*}

Примечание: Манн-Уитни(U), Фишер (Ф) — различия статистически значимы между группами исследования при *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Note: Mann-Whitney(U), Fischer (Ф) — differences were statistically significant between study groups at *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

Таблица 4

Результаты определения ДНК ВПЧ количественным методом у ВПЧ позитивных пациенток и показатели уровня иммуноглобулинов цервикальной слизи (г/л); Median (Q1–Q3)

Table 4

The results of detection of HPV DNA quantitative method from HPV positive patients Indicators of the level of immunoglobulins in the cervical mucus (g/l); Median (Q1–Q3)

	I группа/ I group (n = 30)	II группа/ II group (n = 49)	III группа/ III group (n = 46)	IV группа/ IV group (n = 43)	V группа/ V group (n = 12)
ДНК ВПЧ /HPV DNA	-	4,3 (3,4-4,9)	4,4 (3,0-6,1) ^{2-3*}	4,9 (3,6-5,7) ^{2-4***, 3-4*}	4,9 (2,2-5,2) ^{2, 3, 4-5*}
sIgA (г/л)/ g / l	2,30 (0,001-3,80)	3,40 (0,10-7,60) ^{1-2*}	2,30 (0,90-7,40) ^{1, 2-3*}	0,15 (0,09-4,80) ^{1, 2, 3-4*}	1,20 (0,09-15,50) ^{1, 2, 3, 4-5*}
IgM (г/л)/(g / l)	0,10 (0,001-0,10)	0,001 (0,001-0,10) ^{1-2*}	0,001 (0,001-0,10) ^{1, 2-3*}	0,001 (0,001-0,30) ^{1, 3-4*, 2-4***}	0,001 (0,001-0,10) ^{1, 2, 3, 4-5*}

Примечание: Манн-Уитни(U), Фишер (Ф) — различия статистически значимы между группами исследования при *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Note: Mann-Whitney(U), Fischer (Ф) — differences were statistically significant between study groups at *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

Таблица 5

Результаты цитологического исследования шейки матки при анатомическом повреждении ее архитектоники и носительстве ВПЧ

Table 5

The results of cytological examination of the cervix by the anatomical damage to its architectonics and the presence of HPV

	I группа/ I group (n = 30)	II группа/ II group (n = 49)	III группа/ III group (n = 46)	IV группа/ IV group (n = 43)	V группа/ V group (n = 12)
NILM	30 (100 %)	46 (93,9 %) ^{1-2***}	43 (93,5 %) ^{1-3***, 2-3*}	39 (90,7 %) ^{1-4***, 2,3-4*}	11 (91,7 %) ^{1-5***, 2,3,4-5*}
ASCUS	-	1 (2,0 %)	-	2 (4,7 %) ^{2-4*}	-
LSIL	-	1 (2,0 %)	2 (4,3 %) ^{2-3*}	1 (2,3 %) ^{2, 3-4*}	1 (8,3 %) ^{2, 3, 4-5*}
HSIL	-	1 (2,0 %)	1 (2,2 %) ^{2-3*}	1 (2,3 %) ^{2, 3-4*}	-

Примечание: Манн-Уитни(U), Фишер (Ф) — различия статистически значимы между группами исследования при *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001/

Note: Mann-Whitney(U), Fischer (Ф) — differences were statistically significant between study groups at *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

Таблица 6

Результаты кольпоскопического исследования шейки матки при анатомическом повреждении ее архитектоники и носительстве ВПЧ

Table 6

The results of the colposcopic study of the cervix in anatomical damage to its architectonics and the presence of HPV

	I группа/ I group (n = 30)	II группа/ II group (n = 49)	III группа/ III group (n = 46)	IV группа/ IV group (n = 43)	V группа/ V group (n = 12)
Оригинальный сквамозный эпителий, адекватная кольпоскопия/ Original squamous epithelium adequate colposcopy	30 (100 %)	-	-	-	-
Зона трансформации 1 типа/ The transformation zone 1	-	49 (100 %)	24 (52,2 %) ^{2-3***}	23 (53,5 %) ^{2-4***3-4*}	5 (41,7 %) ^{2-5***3, 4-5*}
Зона трансформации 2 типа/ The transformation zone 2	-	-	10 (21,7 %)	12 (27,9 %) ^{3-4*}	1 (8,3 %) ^{3-5*4-5*}
Зона трансформации 3 типа/ The transformation zone 3	-	-	12 (26,1 %)	8 (18,6 %) ^{3-4*}	6 (50,0 %) ^{3-5*4-5**}
Слабовыраженное поражение/ LSIL	-	38 (77,6 %)	29 (63,0 %) ^{2-3*}	36 (83,7 %) ^{2-4*3-4**}	7 (58,3 %) ^{2-5*3-5*4-5**}
Выраженное поражение/ HSIL	-	2 (4,1 %)	5 (10,9 %) ^{2-3*}	2 (4,7 %) ^{2-4*3-4*}	1 (8,3 %) ^{2-5*3-5*4-5*}
Неспецифические признаки/ non-specific signs	-	9 (18,4 %)	9 (19,6 %) ^{2-3*}	3 (7,0 %) ^{2-4**3-4**}	1 (%) ^{2-5*3-5*4-5*}
Подозрение на инвазию/ the suspected infestation	-	-	3 (6,5 %)	2 (4,7 %) ^{3-4*}	3 (25,0 %) ^{3-5*4-5***}

Примечание: Манн-Уитни(U), Фишер (Ф) — различия статистически значимы между группами исследования при *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Note: Mann-Whitney(U), Fischer (Ф) — differences were statistically significant between study groups at *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

Таблица 7
Результаты патоморфологического исследования шейки матки при анатомическом повреждении ее архитектоники и носительстве ВПЧ

Table 7

The results of pathological studies with cervical anatomical damage its architectonic and carriage of HPV

	I группа/ I group (n = 30)	II группа/ II group (n = 49)	III группа/ III group (n = 46)	IV группа/ IV group (n = 43)	V группа/ V group (n = 12)
<i>Слабовыраженное поражение/LSIL</i>					
<i>Хронический цервицит/ chronic cervicitis</i>	-	23 (46,9 %)	25 (54,3 %) ^{2-3*}	25 (58,1 %) ^{2-4**3-4*}	9 (75,0 %) ^{2-5**3, 4-5*}
<i>Лейкоплакия/ leukoplakia</i>	-	17 (34,7 %)	6 (13,0 %) ^{2-3***}	7 (16,3 %) ^{2-4**3-4*}	1 (8,3 %) ^{2-5**3, 4-5*}
<i>CINI/</i>	-	-	9 (15,2 %)	7 (20,9 %) ^{3-4*}	-
<i>Выраженное поражение/HSIL</i>					
<i>CIN II/</i>	-	6 (12,2 %)	3 (6,5 %)	4 (9,3 %) ^{3-4*}	-
<i>CIN III/</i>	-	3(6,1 %)	3 (6,5 %) ^{2-3*}	-	1 (8,3 %) ^{2,3-5*}
<i>Carcinoma situ</i>	-	-	-	-	1 (8,3 %)

Примечание: Манн-Уитни (U), Фишер (ф) — различия статистически значимы между группами исследования при *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Note: Mann-Whitney(U), Fischer (ф) — differences were statistically significant between study groups at *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

ЛИТЕРАТУРА

1. Роговская С.И., Липова Е.В. Шейка матки, влагалище, вульва: руководство для практикующих врачей / StatusPraesens, 2014. – 830 с.
2. Прилепская В.Н. Патология шейки матки и генитальные инфекции/ под ред. В.Н. Прилепской. - М.: Медпресс-информ. 2008. С. 4-16.
3. Stork S.D., Duthie L., Tremaine T. and al. Elafin (SKALP/Trappin-2/proteinase inhibitor) is produced by the cervix in pregnancy and cervicovaginal levels are diminished in bacterial vaginosis// *Reprod.Sci.* 2009. 16 (12). pp. 1125-1139.
4. Белокринитская Т.Е., Белокриницкая И.А., Золотарева А.А., и др. Проспективная оценка эффективности лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией // *Акушерство и гинекология.* – 2016. №4. С. 86-92.
5. Прилепская В.Н., Назарова Н.М., Мзарелуа Г.М. и др. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки: новое в диагностике // *Акушерство и гинекология.* – 2015. – №9. с. 20-26.
6. Унанян А.П., Косович Ю.М. Хронический цервицит: особенности этиологии, патогенеза, диагностики и лечения // *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2012. №6. С. 40-45.

REFERENCES

1. Rogovskaya SI, Lipova EV The cervix, vagina, vulva: a guide for practitioners [Sheyka matki, vlagalishche, vulva: rukovodstvo dlya praktikuyuschih vrachev] StatusPraesens, 2014, 830 p, (in Russ.)
2. Prilepskaya V.N. Patologiya cervical and genital infections [Patologiya sheyki matki I genitalnyie infektsii] V.N. Prilepskaya, under red. prof. V.N. Prilepskoy. M, MEDpress-inform. 2008, pp. 4-16, (in Russ.)
3. Stork S.D., Duthie L., Tremaine T. and al. Elafin (SKALP / Trappin-2 / proteinase inhibitor) is produced by the cervix in pregnancy and cervicovaginal levels are diminished in bacterial vaginosis. *Reprod.Sci.* 2009. 16 (12). pp. 1125-1139.
4. Belokrinitskaya T.E., Belokrinitskaya I.A., Zolotarev A.A., et al. Prospective evaluation of the effectiveness of the treatment of cervical intraepithelial neoplasia associated with HPV infection [Prospektivnaya otsenka effektivnostilecheniyatservikalnyih intraepitelialnyih neoplaziy, assotsiirovannyih s papillomavirusnoy infektsiey] *Obstetrics and Gynecology* [Akusherstvo I ginekologiya]. 2016. №4, S. 86-92, (in Russ.)
5. Prilepskaya V.N. Nazarova N.M., GM Mzarelua. And other HPV-associated cervical disease: new in diagnostics [VPCh-assotsiirovannyye zabolevaniya sheyki matki: novoe v diagnostike] *Obstetrics and Gynecology* [Akusherstvo I ginekologiya]. 2015, No.9. pp. 20-26, (in Russ.)
6. Unanyan A.P. Kosovich Y.M. Chronic cervicitis: specific features of etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment [Hronicheskiy tservitsit: osobennosti etiologii, patogeneza, diagnostiki I lecheniya. Russian Gazette obstetrician-gynecologist [Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa] 2012, no. 6, pp. 40-45, (in Russ.)

Авторы

Белоцерковцева Лариса Дмитриевна
Медицинский Институт Сургутского государственного университета
Заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии
Главный врач Сургутского клинического перинатального центра
д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации
Российская Федерация, 628400, г. Сургут, Тюменская область, ул. Губкина, 1
ag_kpc@admsurgut.ru

Коваленко Людмила Васильевна
Медицинский Институт Сургутского государственного университета
Директор Медицинского Института Сургутского государственного университета
Заведующая кафедрой общей патологии и патофизиологии, д.м.н., профессор
Российская Федерация, 628408, г. Сургут, Тюменская область, пр. Ленина, 1
lvkhome@yandex.ru

Каспарова Анжелика Эдуардовна
Медицинский Институт Сургутского государственного университета
Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии, д.м.н, профессор
Российская Федерация, 628400, г. Сургут, Тюменская область, ул. Губкина, 1
e-mail: anzkasparova@yandex.ru

Конарева Ирина Геннадьевна
Сургутский клинический перинатальный центр
врач акушер-гинеколог
Российская Федерация, 628408, г. Сургут, Тюменская область, пр. Ленина, 1
i.konareva@bk.ru

Authors

Larisa D. Belotserkovtseva
Medical Institute of Surgut State University
Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology
The Chief Physician of the Surgut Clinical Perinatal Centre
Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation
Gubcina str., 1, Surgut, Tyumen region, Russian Federation, 628400
ag_kpc@admsurgut.ru

Lyudmila V. Kovalenko
Medical Institute of Surgut State University
The Director of the Medical Institute of Surgut State University
Head of the Department of General Pathology and Pathophysiology, Dr. Sci. (Med.), Professor
Lenin str., 1, Surgut Tyumen region, Russian Federation, 628408
lvkhome@yandex.ru

Angelika E. Kasparova
Medical Institute of Surgut State University
Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Dr. Sci. (Med.), Professor
Gubcina str., 1, Surgut, Tyumen region, Russian Federation, 628400
e-mail: anzkasparova@yandex.ru

Irina G. Konareva
The Surgut Clinical Perinatal Centre
Obstetrician-gynecologist
Lenin str. 1, Surgut Tyumen region, Russian Federation, 628408
i.konareva@bk