

ОБЗОРЫ

УДК 618.146-006.6-036.3-02-092-07 (045)

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ, МЕТОДАХ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ФОНОВЫХ И ПРЕДРАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

С.Н. Грибова – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ Росздрава, аспирант кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета; **Г.И. Хрипунова** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ Росздрава, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета, доктор медицинских наук, профессор. E-mail: meduniv@sgmu.ru

На основании данных отечественной и зарубежной литературы рассмотрены современные аспекты возникновения, развития, особенности течения фоновых и предраковых заболеваний шейки матки, роль современных методов диагностики и лечения в профилактике рака шейки матки.

Ключевые слова: заболевания шейки матки, локальный иммунитет, цитокины.

CONTEMPORARY CONSIDERATIONS ON ETHIOLOGY, PATHOGENESIS, DIAGNOSTIC METHODS AND TREATMENT OF BACKGROUND AND PRECANCER DISEASES OF CERVIX

S.N. Gribova - Saratov State Medical University, Department of Obstetrics and Gynaecology of Pediatric Faculty, Post-graduate; **G.I. Khripunova** - Saratov State Medical University, Head of Department of Obstetrics and Gynaecology of Pediatric Faculty, Doctor of Medical Science, Professor. E-mail: meduniv@sgmu.ru

Taking into consideration the data of Russian and foreign literature, incidences, development, features of clinical course of background and precancer diseases of cervix are covered in this research. The role of recent diagnostic and treating methods in prophylaxis of cervix cancer is also highlighted.

Key words: diseases of cervix uteri, local immunity, cytokines.

Рак шейки матки в настоящее время продолжает занимать первое место среди женской смертности от рака [25]. В Российской Федерации заболеваемость раком шейки составляет 10,8 на 100000 тысяч женского населения, а летальность – 5 на 100000 женщин [27]. По данным Саратовского городского онкологического диспансера, заболеваемость раком шейки матки в 2004 году составила 15,2; в 2005 году – 11,4; в 2006 году – 12,9 на 100000 тысяч женского населения. В последние годы отмечается некоторое снижение уровня заболеваемости раком шейки матки в возрастной группе старше 60 лет, при одновременном увеличении роста заболеваемости у пациенток моложе 45 лет [13].

В связи с этим раннее выявление фоновых заболеваний шейки матки у женщин репродуктивного возраста, адекватное лечение выявленной патологии являются действенной профилактикой предраковых состояний и рака шейки матки [19].

В настоящее время отсутствует единое мнение об этиологии и патогенезе заболеваний указанной ло-

кализации. Многочисленные данные, приводимые в литературе, свидетельствуют о полиэтиологичности патологических процессов экзо- и эндоцервикса [36]. Многие авторы выделяют три патогенетических варианта возникновения цервикальных интраэпителиальных неоплазий. При первом патогенетическом варианте ведущими в развитии дисплазий являются экзогенные (инфекционные, химические, травматические) факторы. При втором патогенетическом варианте главными в развитии дисплазий являются эндогенные факторы, такие как нарушение гормонального, иммунного статуса, метаболические нарушения в организме. При третьем варианте присутствуют как экзогенные, так и эндогенные факторы [6].

Из экзогенных факторов прежде всего хроническое воспаление отнесено к основной причине, способствующей развитию рака шейки матки [3, 15]. Частота цервицитов, обусловленных бактериальным инфицированием, составляет 40-50% [4].

Если самоочищающаяся система влагалища и шейки матки не справляется с разрешением острого

воспаления, то возникает хронический воспалительный процесс, который способствует развитию в многослойном плоском эпителии дистрофических изменений, нарушению межклеточных контактов, инфильтрации стромы лейкоцитами и лимфоцитами. При хроническом воспалении снижается герметизация покровного эпителия, уменьшается количество гликогена, и нарушается дифференциация клеток в процессе метаплазии. Параллельно развивается вторичный местный иммунодефицит клеточных и гуморальных иммунных реакций [11, 15]. Пролиферация фиброзной ткани приводит к тому, что шейка матки при хроническом цервиците выглядит гипертрофированной [28]. Таким образом, неспецифическая бактериальная флора, колонизирующая половые пути, выступает в роли иницирующего кофактора в этиологии и патогенезе предрака и рака шейки матки и способствует развитию осложнений после лечения.

Слизистые оболочки половых путей женщины подвергаются постоянной иммунной агрессии за счет воздействия разнообразных антигенов-аллергенов, к числу которых относятся патогенные бактерии, химические и физические канцерогены, поэтому кроме анатомических особенностей, обеспечивающих защиту внутренней среды, шейка матки является основным звеном локального иммунитета [33, 36]. Автономная иммунная система шейки матки представлена лимфоидными структурами, макрофагами стромальных тканей и гуморальными факторами, поэтому не возникает сомнений, что возникновение и прогрессирование воспалительных заболеваний влагалища и шейки матки зависят от состояния данной системы, проявляющегося в локальных клеточных и гуморальных реакциях эпителия и стромы шейки матки [33].

Состояние эпителиального барьера шейки матки регулируется цитокинами, образующими цитокиновую сеть в половых путях женщины [35]. Цитокины – это регуляторные белки, которые образуют универсальную сеть медиаторов, характерную как для иммунной системы, так и для клеток других органов и тканей. Под контролем этого класса регуляторных белков протекают все клеточные события: пролиферация, дифференцировка, апоптоз, специализированная функциональная активность клеток. Эффекты каждого цитокина на клетки характеризуются плеiotропностью, спектр эффектов разных медиаторов перекрывается, а конечное функциональное состояние клетки зависит от влияния нескольких цитокинов, действующих синергично [32]. Таким образом, система цитокинов представляет собой универсальную, полиморфную регуляторную сеть медиаторов, предназначенных для контроля процессов пролиферации, дифференцировки, апоптоза и функциональной активности клеточных элементов в кроветворной, иммунной и других гомеостатических системах организма [32]. Модуляция цитокиновой оси зависит от инфекции, генетического полиморфизма цитокиновых генов, стресса, питания, экологических факторов, которые вносят вклад в количественные различия в величине и профиле цитокинового ответа [35].

Известно, что опухолевой рост является результатом дисбаланса между пролиферацией клеток и апоптозом. В регуляции этих процессов важная роль принадлежит цитокинам, в том числе фактору некроза опухолей α (TNF α) и трансформирующему фактору роста β (TGF β). В развитии дисбаланса между процес-

сами пролиферации и апоптоза при диспластическом и злокачественном поражении шейки матки имеют значение как апоптоз-специфические, так и цитокин-опосредованные механизмы регуляции клеточного роста. [35].

Поскольку цитокины являются локальными медиаторами, целесообразно измерять их уровни в соответствующих тканях. Наиболее оптимальными для оценки уровней цитокинов являются иммуноферментные методы, которые высокоспецифичны, просты и быстры в исполнении. Применение диагностических иммуноферментных тест-систем для оценки цитокинового статуса на местном уровне является существенным дополнением к пониманию патогенеза заболевания. Изучение уровней цитокинов позволяет получить информацию о функциональной активности различных типов иммунокомпетентных клеток, о тяжести воспалительного процесса, о его переходе на системный уровень, и о прогнозе заболевания [8].

Специфическое воспаление в шейке матки возникает в результате агрессивного влияния различных инфекций, передаваемых половым путем [29]. При этом ключевой концепцией этиопатогенеза рака шейки матки признана вирусная гипотеза, в которой ведущая роль отдается папилломавирусной инфекции, возбудителем которой является вирус папилломы человека (ВПЧ) [16, 25, 26, 29]. Для ВПЧ-ассоциированных инфекций идентифицированы специфические антигены, среди которых наибольшее диагностическое значение имеют онкобелки-маркеры E6 и E7. Они являются антигенами Т-клеточного звена иммунного ответа [12]. Онкогенные белки формируют комплексы со специфическими белками p53 (E6) и pRb (E7), которые выполняют в клетках противоопухолевую функцию [48]. При этом белки p53 в связанном состоянии не способны выполнять противоопухолевые функции. Это вызывает снижение противоопухолевых систем защиты, нарушения в клеточном цикле клетки и развитие «генетической нестабильности».

Наиболее онкогенными, активными и прогностически неблагоприятными принято считать типы вируса папилломы человека 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 и 68, а также их сочетание. По данным ВОЗ, ВПЧ 16 и 18-го типов являются канцерогенным фактором. Данные об онкогенном потенциале вирусов постоянно накапливаются [29]. Самым распространенным типом ВПЧ высокого онкогенного риска является 16-й тип: его обнаруживают более чем в 50% случаях рака шейки матки [47].

Следующим кофактором канцерогенеза является влагалищный дисбиоз. Воздействие нитрозаминов, выделяющихся в процессе жизнедеятельности анаэробных бактерий, является одним из механизмов канцерогенеза шейки матки. Обнаружена связь повышенных уровней воспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8 с цервикальным раком, а повышение уровней ИЛ-6 – с цервикальной интраэпителиальной неоплазией [20, 31]. Вместе с тем, необходимо активное выявление инфекционного фактора в комплексной диагностике заболеваний шейки матки определяет эффективность проводимого лечения [20].

Не менее важным в возникновении предопухолевых заболеваний шейки матки является травматический фактор. Родовая (абортная) травма шейки матки ведет к нарушению иннервации, рецепции и трофики органа [27, 34]. Канцерогенное действие

аборта связано с механической травмой эндоцервикса с развитием последующей инфекции [25]. Так, травма шейки матки с последующей ее деформацией является причиной повреждения в ней физиологического барьера. Цервикальная слизь (так называемая пробка Кристеллера) в канале не удерживается, что сопровождается снижением местного иммунитета и проникновением инфекции [3, 18, 40].

На фоне рубцовой деформации шейки матки и эктропиона часто формируются предраковые состояния (лейкоплакия, дисплазия), представляющие высокий риск возникновения рака шейки матки [7]. В связи с этим, неперенными условиями лечения фоновых и предраковых заболеваний шейки матки являются устранение рубцово-измененных тканей и восстановление архитектоники органа [3, 18, 40].

Факторами механической травмы цилиндрического эпителия цервикального канала могут быть барьерные средства контрацепции и влагалитные тампоны типа «Тампакс» [23].

Как известно, в промоции (стимуляции) роста опухолей женской репродуктивной системы принимают участие эстрогены. Они рассматриваются исключительно в качестве кофакторов, усиливающих клеточное деление (стадия промоции) [12].

Частота заболеваний шейки матки у больных с нарушениями менструальной функции в 5 раз выше, чем в популяции [7]. Нормализация гормонального баланса у женщин с фоновыми и предраковыми заболеваниями шейки матки представляет собой важную составляющую эффективного лечения [38].

Следует отметить, что одним из ведущих факторов возникновения предопухолевых заболеваний шейки матки являются образ и качество жизни [13]. В настоящее время установлено, что риск заболеть раком шейки матки выше у женщин промискуитетной группы. Данную группу составляют женщины из бедных семей, курящие, рано начавшие половую жизнь, имеющие роды до 20 лет, много беременностей в анамнезе, половую связь со многими партнерами. Более подвержены опасности возникновения рака шейки матки женщины, мужья которых имеют многочисленные внебрачные связи [13, 24, 26]. Курение относят к одному из вероятных факторов риска патологии шейки матки. Риск заболевания повышается с увеличением количества сигарет в день и продолжительностью курения [25]. В цервикальной слизи женщин через 40 секунд от начала курения обнаруживаются производные никотина, которые приводят к снижению числа клеток Лангерганса в шейке матки и по своему токсическому и разрушительному действию приравниваются к папилломавирусам. Кроме того, продукты метаболизма никотина могут индуцировать мутации, способствуя процессу канцерогенеза. Таким образом, курящие женщины в три раза чаще заболевают раком шейки матки, чем некурящие [6]. Однако F. X. Bosch и соавт. (1992), отмечают слабую корреляцию курения с раком шейки матки по сравнению с другими факторами риска.

По данным ВОЗ, значительная часть болезней (80%) является производной от состояния экологического напряжения. В экологически неблагоприятных районах патология шейки матки встречается в 2,7 раза чаще [41]. Мутагенное загрязнение среды ведет к увеличению числа раковых заболеваний [1]. Ухудшение экологической обстановки и социально-экономических условий жизни способствуют сниже-

нию иммунореактивности населения, которое сопровождается ростом инфекционной патологии [35].

Необходимо отметить роль профессиональных вредностей в этиопатогенезе заболеваний шейки матки. Женщины, работающие на горнорудных, нефтеперерабатывающих предприятиях, в табачном производстве, фармацевты и некоторые другие относятся к группе риска по возникновению предопухолевых заболеваний шейки матки, причем самая высокая заболеваемость регистрируется у женщин, имеющих непосредственный контакт с вредными веществами [25].

Анализ данных литературы свидетельствует об отсутствии единого мнения в отношении возможной связи между длительностью приема контрацептивных препаратов и риском развития диспластических изменений шейки матки [22]. При изучении анамнеза больных раком шейки матки установлено, что длительное использование эстроген-гестагенных препаратов с целью контрацепции увеличивает риск развития рака шейки матки [49]. Риск развития рака возрастает также при использовании КОК с повышенным содержанием гестагенов. По данным M. M. Madeleine и соавт. (2001), риск развития рака шейки матки у женщин с ВПЧ-инфекцией повышается при длительном (более 12 лет) использовании оральных контрацептивов. По данным N. Mupos и соавт. (1999), использование контрацепции независимо от метода снижает заболеваемость папилломавирусной инфекцией. Оральная контрацепция положительно коррелирует с эктопией шейки матки, особенно в присутствии цервикальной инфекции. В. Karlan и соавт. (1998) сообщают, что при цитологически выявленной дисплазии шейки матки на фоне длительного (более 5 лет) использования внутриматочного контрацептива, изменения в цервикальных мазках исчезают самостоятельно после извлечения ВМС. Актуальность применения барьерных методов очевидна в аспекте снижения заболеваемости шейки матки, хотя есть мнение, что презервативы не защищают от инфицирования папилломавирусами [17].

Таким образом, в настоящее время среди факторов, способствующих развитию рака шейки матки, значительную роль играют инфекционный фактор, экологическая обстановка и социально-экономические условия жизни.

Методы диагностики патологических состояний шейки матки хорошо известны и рассматриваются как скрининговые. Основой выявления заболеваний шейки матки является обследование, предусматривающее оценку жалоб и анамнестических данных, гинекологический осмотр (осмотр шейки матки с помощью зеркал, бимануальное и ректовагинальное исследование), простую и расширенную кольпоскопию, а также цитологический скрининг, гистологическое исследование, исследование на основные виды сексуально-трансмиссивных инфекций, изучение эндокринного и иммунного статусов [3, 26]. В качестве объединенного подхода в тактике ведения больных E.A. Кондратьевой (2003) был разработан алгоритм диагностики и ведения больных с патологией шейки матки, включающий 4 этапа: 1) первичное обследование; 2) углубленное обследование и предварительное лечение; 3) лечение (радикальное, восстановительное) с цитологическим и кольпоскопическим контролем; 4) оценка результатов лечения.

Кольпоскопия является одним из ведущих методов обследования больных с патологией шейки матки, в основе которого лежит изучение эпителиального покрова и сосудистого рисунка при увеличении в 7 и более раз [3, 27, 29, 34].

В современной литературе имеются достаточно подробные описания кольпоскопических картин при фоновых и предраковых заболеваниях шейки матки [2, 17, 30].

Общепризнанной в настоящее время является Международная терминология, принятая в 1990 году на VII Всемирном конгрессе по патологии шейки матки и кольпоскопии в Риме и пересмотренная на очередном Конгрессе в 2003 году в г. Барселоне. Некоторые авторы отводят немалую роль кольпоскопии в комплексной диагностике заболеваний, передаваемых половым путем. Эффективность кольпоскопического метода, по данным литературы, составляет 80%, поэтому в любых ситуациях следует дополнять его морфологическими и другими методами исследования [3]. Вместе с тем, кольпоскопия позволяет определить характер рубцовой деформации шейки матки, правильно выбрать участок для морфологических исследований [3, 29, 34].

Неоценимую помощь в диагностике патологического процесса в канале шейки матки оказывает цервикоскопия. В настоящее время она осуществляется с помощью гистероцервикоскопа с учетом имеющихся показаний и противопоказаний. Для этой цели используют гистероскопы различных моделей и модификаций. Для более детального исследования шейки матки и цервикального канала применяется микророльпоскопия. Данный метод позволяет оценить состояние стенок цервикального канала при увеличении в 150 раз, дает возможность исследования ядерно-цитоплазматического соотношения и обнаружения атипичных клеток, также производить прицельную биопсию [26].

Выявление неопластических процессов на начальных стадиях возможно при использовании диагностических методов с разрешающей способностью, приближающейся к клеточному уровню (10 мкм). В настоящее время существует несколько прижизненных диагностических технологий: конфокальная микроскопия, ядерно-магнитный резонанс с использованием сильного магнитного поля, оптическая когерентная томография [5].

В диагностике фоновых, предраковых и раковых процессов различной локализации важное значение принадлежит цитологическому методу [9, 27]. Цитологический скрининг признан классическим методом и рекомендован ВОЗ для проведения в масштабах национальных программ. Чувствительность данного метода составляет 66-83%, специфичность – 60-85% [27]. Точность цитологического метода в сочетании с кольпоскопией достигает 92-93% [17]. Сущность метода заключается в микроскопическом исследовании клеток, полученных с поверхности шейки матки (с помощью шпателя) и из эндоцервикса (с помощью щетки эндобраш) [9, 14, 27].

В последние годы жидкостная цитология позиционируется как альтернатива традиционному мазку, имея в виду размещение материала с шейки матки не на стекле, а в транспортной жидкости; дальнейшая работа с клеточной суспензией автоматизирована [21]. Повысилась информативность цитологического метода исследования в комплексной диагности-

ке инфекционных заболеваний, в том числе заболеваний, передающихся половым путем [9, 29]. В настоящее время доказана эффективность совместного применения цитологического исследования и тестов ДНК ВПЧ при скрининге рака шейки матки, ввиду повышения чувствительности до 99-100%. Наиболее достоверные результаты в настоящее время дает система двойной генной ловушки Digene Hybrid Capture System II, которая обеспечивает количественный анализ, компьютерную интерпретацию результатов, воспроизводимость и достоверность результатов, полный цикл исследования в течение одного рабочего дня, абсолютную специфичность [10].

Решающую роль при постановке диагноза многие авторы отводят гистологическому методу с использованием ступенчатых серийных срезов. Материал для исследования получают путем биопсии шейки матки.

В настоящее время многие онкологические клиники используются в качестве обязательного дополнительного метода диагностики иммуногистохимией и иммуноцитохимией. Благодаря моноклональным антителам, полученным с помощью гибридной технологии, удается определить специфические опухолевые антигены, отдельные компоненты цитоплазмы и продукты секреции опухолевых клеток, которые обнаруживаются только в опухоли данного гистогенеза [38].

Определенную помощь в оценке состояния шейки матки может дать ультразвуковое исследование. С его помощью можно оценить длину и диаметр канала шейки матки, состояние внутреннего зева, структуру шейки матки, толщину слизистой оболочки канала [17]. Кроме того, УЗИ как дополнительный метод исследования приобретает значение для выявления возможных факторов возникновения заболеваний шейки матки - миом матки, кист яичников, эндометриоза и др. [39].

Пациенткам с гормональными нарушениями рекомендуется исследование гормонального статуса с последующей коррекцией менструального цикла в течение 3-4 месяцев под динамическим кольпоскопическим контролем [14].

Возвращаясь к вопросам этиопатогенеза заболеваний шейки матки, следует отметить особую роль бактериоскопического и бактериологического методов исследования [10].

В настоящее время существуют различные методы лечения фоновых и предраковых заболеваний шейки матки. Комплексный подход в диагностике предопухолевых заболеваний шейки матки диктует необходимость и комплексного лечения.

Лечебные мероприятия планируются строго индивидуально. Они направлены на ликвидацию воспалительного процесса шейки матки и влагалища, нарушений менструального цикла, удаление патологически измененной ткани, стимуляцию регенерации многослойного плоского эпителия [14, 26]. Современное лечение воспалительного процесса в области шейки матки состоит из трех основных компонентов: антибиотикотерапия с обязательным местным лечением; иммунокоррекция; восстановление нормального микробиоценоза влагалища и коррекция местного иммунитета [14, 17, 29]. Первый компонент терапии зависит от вида возбудителя инфекционного процесса, а другие два компонента терапии относительно неспецифичны [17].

Подбор терапии при лечении урогенитальных инфекций определяется особенностями биологии возбудителя и иммунных реакций макроорганизма. Этиотропная терапия основана на различной чувствительности возбудителей к антибиотикам. При лечении вирусной инфекции применяются противовирусные препараты [10].

Лечение хронических урогенитальных инфекций без коррекции иммунных нарушений является малоэффективным, поэтому терапию антибиотиками обязательно дополняют препаратами, обладающими иммунокорректирующим действием и средствами для стимуляции неспецифической защиты [10].

Многие авторы рекомендуют включать в комплексную терапию антигомотоксические, метаболические средства, адаптогены [6]. С целью восстановления нормального микробиоценоза влагалища и коррекции местного иммунитета на завершающем этапе лечения рекомендуется применение эубиотиков, таких как ацилакт и бифидумбактерин [31].

Современная медицина располагает достаточно широким спектром методов лечения фоновых и предраковых заболеваний шейки матки, но не все из них соответствуют онкологическим принципам. В связи с этим, необходимо получение материала, иссеченного в пределах здоровых тканей, для «тотального» гистологического исследования с использованием серийных срезов. Удаление измененного эпителия у рожавших женщин с фоновыми и предраковыми заболеваниями шейки матки, в сочетании с гипертрофией и деформацией, возможно лишь при использовании электроконизации или скальпеля, в том числе лазерного, радиоволнового, ультразвукового [26]. Каждый метод лечения имеет свои преимущества и недостатки.

Существуют комбинированные методы лечения заболеваний шейки матки: диатермокриодеструкция, рекомендованная для лечения гиперпластических процессов в сочетании с гипертрофией шейки матки; электроножевая или ножевая конизация шейки матки с обработкой раневой поверхности лучом высокоинтенсивного CO₂-лазера; криоультразвуковая методика; комбинация криодеструкции с лазерным воздействием. Комбинированные методы не получили широкого распространения в медицинской практике по разным причинам - сложность выполнения, дороговизна и др., хотя авторы указывают на их высокую эффективность при отдельных видах заболеваний шейки матки.

Выбор метода лечения следует решать индивидуально, учитывая тяжесть процесса на шейке матки, возраст, планирование беременности пациенткой, предыдущее лечение, сопутствующую патологию, социальный фактор. Дифференцированный подход к выбору метода лечения позволяет улучшить результаты лечения и тем самым снизить рецидивы заболевания и, в конечном итоге, частоту онкологических заболеваний.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Агаджанян, Н.А. Экология человека и концепция выживания / Н.А. Агаджанян, А.И. Воложин, Е.В. Евстафьева. - М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001. - 240 с.
2. Бауэр, Г. Цветной атлас по кольпоскопии / Г. Бауэр / Пер. с нем. / Под ред. С.И. Роговской. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. - С. 256-257.
3. Василенко, Л.В. Фоновые и предраковые заболевания шейки матки / Л.В. Василенко, С.А. Степанов, С.Е. Перепелица. - Саратов: Изд-во СГМУ, 2006. - 131с.

4. Влияние инфекций на репродуктивную систему женщин/ В.И. Краснопольский, О.Ф. Серова, В.А. Туманова и др.// Российский вестник акушера-гинеколога.- 2004.- №5.- С. 46-52.
5. Возможности метода оптической конгерентной томографии в визуализации слизистой шейки матки/ И.А. Кузнецова, Н.Д. Гладкова, Н.М. Шахова и др. // Поликлиническая гинекология / Под ред. проф. В.Н. Прилепской. - 2-е изд., доп. - М.: МЕДпресс-информ, 2005. - С. 91-104.
6. Волошина, Н.Н. Дифференцированный подход к лечению дисплазии шейки матки / Н.Н. Волошина, Н.С. Луценко, Э.В. Пилипенко // Материалы науч.-практ. конф. - Киев. - 2004. - С. 34-36.
7. Гилязутдинова, З.Ш. Онкогинекология: Руководство для врачей / З.Ш. Гилязутдинова, М.К. Михайлов. - М.: МЕДпресс-информ, 2002, 2-е изд. - С. 135-152.
8. Демьянов, А.В. Диагностическая ценность исследования уровня цитокинов в клинической практике / А.В. Демьянов, А.Ю. Котов, А.С. Симбирцев// Цитокины и воспаление.- 2003.- №3.- С. 82-85.
9. Ехова, Л.С. Значение цитологического метода исследования в диагностике заболеваний шейки матки/ Л.С. Ехова// Практическая гинекология. Клинические лекции / Под ред. акад. РАМН В.И. Кулакова, проф. В.Н. Прилепской, 3-е изд., доп. - М.: МЕДпресс-информ, 2006. - С. 52-56.
10. Инфекции, передающиеся половым путем: Учебно-методическое пособие: Сост. А.А. Кубылинский / Под ред. проф. Н.Г. Короткого, В.Ю. Уджуху. - М.: ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, 2005. - 78 с.
11. Казачков, Е.Л. Структурный анализ процессов обновления эпителия шейки матки при хроническом цервиците/ Е.Л. Казачков, Э.А. Казачкова, О.В. Чигринец// Актуальные проблемы морфологии: Сб. науч. тр./ Под ред. проф. Н.С. Горбунова. - Красноярск, 2004. - С.126-128.
12. Киселев, В.И. Роль метаболитов эстрогенов в канцерогенезе репродуктивных органов / В.И. Киселев, Е.Л. Муйжнек // Клиническая гинекология: Избранные лекции / Под ред. проф. В.Н. Прилепской. - М.: МЕДпресс-информ, 2007. - С. 104-115.
13. Козаченко, В.П. Современное состояние проблемы рака шейки матки / В.П. Козаченко // Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы: Клинические лекции / Под ред. проф. В.Н. Прилепской, 4-е изд. - М.: МЕДпресс-информ, 2005. - С.133-138.
14. Кондратьева, Е.А. Алгоритм диагностики и ведения больных с патологией шейки матки / Е.А. Кондратьева // Гинекология. - 2003. - Т. 5. - №4. - С. 35-40.
15. Костава, М.Н. Роль воспаления в диагностике и лечении патологии шейки матки / М.Н. Костава // Гинеколог. - 2005. - №12. - С. 27-30.
16. Кулаков, В.И. Современные подходы к диагностике папилломавирусной инфекции гениталий у женщин репродуктивного возраста / В.И. Кулаков, И.А. Аполихина // Гинекология. - 2005. - №8. - С. 41-46.
17. Кустаров, В.Н. Патология шейки матки / В.Н. Кустаров, В.А. Линде. - СПб.: Изд-во «Гиппократ», 2002. - 144 с.
18. Ландеховский, Ю.Д. Хирургическое лечение лейкоплакии шейки матки / Ю.Д. Ландеховский, И.А. Бабичева / Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы: Клинические лекции / Под ред. проф. В.Н. Прилепской, 4-е изд. - М.: МЕДпресс-информ, 2005. - С. 94 -107.
19. Лечение доброкачественных заболеваний шейки матки / Е.Н. Каухова, А.Ю. Лугуева, О.Ю. Панкова и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2005. - Т.4. - №1. - С. 40-45.
20. Манухин, И.Б. Микробиоценоз влагалища и патология шейки матки. Возможности коррекции дисбиотических состояний / И.Б. Манухин, Г.Н. Минкина, В.С. Калинина // Поликлиническая гинекология / Под ред. проф. В.Н. Прилепской. - 2-е изд., доп. - М.: МЕДпресс-информ, 2005. - С. 37-47.
21. Минкина, Г.Н. Жидкостная цитология в диагностике заболеваний шейки матки/ Г.Н. Минкина// Клиническая гинекология: Избранные лекции / Под ред. проф. В.Н. Прилепской.- М.: МЕДпресс-информ, 2007. - С.137-141.
22. Назарова, Н.М. Влияние гормональных контрацептивов на состояние шейки матки / Н.М. Назарова// Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы: Клинические

лекции / Под. ред. проф. В.Н. Прилепской, 4-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – С. 162-168.

23. Новиков, А.И. Инфекции, передающиеся половым путем и экзоцервикс / А.И. Новиков, А.В. Кононов, И.Г. Ваганова. – М.: Медицина, 2002. – 121 с.

24. Папилломавирусная инфекция: факторы риска цервикальной неопластической прогрессии / Е.В. Шипицына, К.А. Бабкина, Е.А. Оржесковская, А.М. Савичева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2004. – Вып. 3. – Т. LIII. – С. 34-40.

25. Прилепская, В.Н. Эпидемиология, этиология и факторы риска заболеваний шейки матки / В.Н. Прилепская, А.Е. Голубенко // Поликлиническая гинекология / Под ред. проф. В.Н. Прилепской, 2-е изд., доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – С. 9-20.

26. Прилепская, В.Н. Патология шейки матки / В.Н. Прилепская, Н.И. Кондриков, Е.В. Гогаева // Практическая гинекология. Клинические лекции / Под ред. акад. РАМН В.И. Кулакова, проф. В.Н. Прилепской. – 3-е изд., доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – С. 9-39.

27. Прилепская, В.Н. Профилактика рака шейки матки, Методы ранней диагностики и новые скрининговые технологии / В.Н. Прилепская // Клиническая гинекология: Избранные лекции / Под. ред. проф. В.Н. Прилепской. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – С. 128-136.

28. Роговская, С.И. Оптимизация лечения хронических цервицитов с помощью изопринозина / С.И. Роговская, В.Н. Прилепская // Гинекология. – 2005. – Т. 7. – №3. – С. 27-31.

29. Роговская, С.И. Папилломавирусная инфекция и патология шейки матки: Руководство для практикующего врача / С.И. Роговская. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 141 с.

30. Роговская, С.И. Роль кольпоскопии в диагностике заболеваний шейки матки / С.И. Роговская // Практическая гинекология. Клинические лекции / Под ред. акад. РАМН В.И. Кулакова, проф. В.Н. Прилепской, 3-е изд., доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – С. 57-68.

31. Рудакова, Е.Б. Влагалищный дисбиоз и патология шейки матки / Е.Б. Рудакова, О.В. Лазарева // Клиническая гинекология: Избранные лекции / Под. ред. проф. В.Н. Прилепской. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – С. 120-128.

32. Сенников, С.В. Методы определения цитокинов / С.В. Сенников, А.Н. Силков // Цитокины и воспаление. – 2005. – №1. – С. 31-36.

33. Сенчук, А.Я. Показатели местного гуморального иммунитета до и после лечения воспалительных заболеваний шейки матки и влагалища / А.Я. Сенчук // Особенности инфекционных процессов нижнего отдела половых путей: Материалы науч.-практ. конф. – Киев. – 2004. – С. 64-66.

34. Стрижаков, А.Н. Клиническая кольпоскопия / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, Л.Д. Белоцерковцева. – М.: Медицина, 2002. – 112 с.

35. Сухих, Г.Т. Механизмы иммунной защиты при острых и хронических заболеваниях органов репродуктивной системы / Г.Т. Сухих, Л.В. Ванько // Акушерство и гинекология. – 2006. – Приложение. – С. 17-24.

36. Умаханова, М.М. Современные представления об этиологии и патогенезе гормонально зависимых эктопий шейки матки / М.М. Умаханова, А.М. Торчинов // Гинеколог. – 2004. – №7. – С. 33-39.

37. Фактор некроза опухолей и трансформирующий фактор роста в регуляции апоптоза и пролиферации клеток при дисплазии и раке шейки матки / Т.Е. Белокрицкая, Ю.А. Витковский, Ю.Н. Пономарева и др. // Цитокины и воспаление. – 2006. – №1. – С. 24-28.

38. Фролова, И.И. Клинико-морфологические исследования дискератозов и предрака шейки матки / И.И. Фролова, И.И. Бабиченко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2003. – Т.2. – №3. – С. 19-24.

39. Хачкурузов, С.Г. УЗИ в гинекологии. Симптоматика. Диагностические трудности и ошибки / С.Г. Хачкурузов. – СПб.: Изд. «ЭЛБИ-СПб», 2004. – С. 406-411.

40. Хирургическое лечение рубцовой деформации шейки матки как путь к снижению онкологического риска / Н.М. Подзолкова, Ю.Д. Ландеховский, Л.Г. Созаева и др. // Патология шейки матки и генитальные инфекции: от теории к практике: Материалы Российской науч.-практ. конф. / Под ред. проф. В.Н. Прилепской. – М., 2007. – С. 61.

41. Шарапова, Е.И. Репродуктивное здоровье женского населения, качество потомства и роль неблагоприятных экологических факторов в их формировании / Е.И. Шарапова // Стойкие органические загрязнители и здоровье человека: Материалы семинара. – М., 2001. – С. 18-19.

42. Bosch, F.X. Risk factors for cervical cancer in Colombia and Spain / F.X. Bosch, N. Munoz, S. de Sanjose // Inter J. Cincer. – 1992. – Vol. 52. – №5. – P.750-758.

43. Kaplan, B. The impact of intrauterine contraceptive devices on cytological findings from routine PAP smear testing / B. Kaplan, R. Orvieto, M. Hirsch // S. of. Contraception & Reproductive Health Care. – 1998. – Vol.3. – P.75-77.

44. Madeleine, M.M. Human Papillomavirus and Long-term Oral Contraceptive Use Increase the Risk of Adenocarcinoma in Situ of the Cervix / M.M. Madeleine, J.R. Daling, S.M. Schwartz // Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. – 2001. – Vol.10. – P.171-177.

45. Malle, D. Experience with a thinlayer, liquid-based cervical cytologic screening method / D. Malle, P. Pateinakis, E. Chakka // J. Acta. Cyt. – 2003. – Vol.47 (Suppl.2). – P.129-134.

46. Morrison, C. Hormonal contraception and incident cervical infection / C. Morrison, P. Bright, C. Kwor // J. STD & AIDS. – 2001. – Vol.121 (Suppl.2). – P.39.

47. Munoz, N. Epidemiological classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer / N. Munoz, F.X. Bosch, S. Sonjose // New Eng. J. Med. – 2003. – Vol.348. – P.518-527.

48. Munoz, N. Показания для диагностики ВПЧ у женщин старшего возраста / N. Munoz, I. Kato, F. Bosch et al. // Контрацепция и здоровье женщины. – 1999. – №2. – С.56-59.

49. Thomas, M. The role of the E6-p53 interaction in the molecular pathogenesis of HPV / M. Thomas, D. Pim, L. Banks // Oncogene. – 2000. – Vol.14. – P.595-602.

УДК 616.72-003.8-092-08

ОСТЕОАРТРОЗ: ФАКТОРЫ РИСКА, ПАТОГЕНЕЗ И СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ

В.А. Митрофанов – ФГУ СарНИИТО Росмедтехнологий, ведущий научный сотрудник отдела новых технологий в ортопедии, доктор медицинских наук; **И.И. Жадёнов** – ФГУ СарНИИТО Росмедтехнологий, заведующий отделом новых технологий в ортопедии, профессор; **Д.М. Пучиньян** – ФГУ СарНИИТО Росмедтехнологий, заместитель директора по науке, доктор медицинских наук, профессор. E-mail: sarnito@yandex.ru

В обзоре представлены факторы риска, некоторые аспекты патогенеза и современные принципы терапии остеоартроза.

Ключевые слова: остеоартроз, патогенез, терапия.

OSTEOARTHRITIS: RISK FACTORS, PATHOGENESIS AND MODERN THERAPY

V.A. Mitrofanov - Saratov Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Department of New Technologies in Orthopedics, Chief Research Assistant, Doctor of Medical Science; **I.I. Zhadyonov** - Saratov Scientific Research Institute of