

БЕБНЕВА ТАМАРА НИКОЛАЕВНА

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ У БЕРЕМЕННЫХ**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

3.1.4. Акушерство и гинекология

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института.

**Научный консультант:**

профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ РУДН, засл. деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор

**Хамошина  
Марина Борисовна**

**Официальные оппоненты:**

профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, доктор медицинских наук, профессор

**Давыдов  
Александр Ильгизирович**

профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава РФ, доктор медицинских наук, доцент

**Юрасова  
Елена Анатольевна**

профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава РФ, доктор медицинских наук, профессор

**Клинышкова  
Татьяна Владимировна**

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64).

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 года в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.017 на базе Российского университета дружбы народов им. П. Лумумбы (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке РУДН (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6) и на сайте <http://dissovet.rudn.ru>.

Автореферат размещен на сайте <http://dissovet.rudn.ru> «\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета ПДС 0300.017  
кандидат медицинских наук, доцент

**Лебедева  
Марина Георгиевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Рак шейки матки (РШМ) в период гестации и в течение года после родов выявляется довольно редко. Его распространенность не превышает 0,8-1,5 на 10 000 рождений, составляя 1–3% от общего числа всех пациенток с установленным диагнозом. Однако в структуре гинекологических раков у беременных РШМ лидирует (71,6%), что связывают с увеличением доли беременных более старшего возраста (Beharee N. et al., 2019). В России частота встречаемости РШМ в период гестации колеблется от 1:2000 до 1:5000, в том числе на стадии *in situ* он выявляется с частотой 1:770 (Каприн А.Д. и соавт., 2020).

По данным исследований последних лет, частота верификации предраковых заболеваний шейки матки (ШМ) у беременных колеблется в пределах 0,13-6,8% (Cordeiro C.N. et al., 2017; Bowden S.J. et al., 2023). Общий риск выявления РШМ в период гестации, верифицированного путем биопсии у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией 2–3 степени (CIN 2-3), довольно низок и не превышает 0,4% (Hong D. K. et al., 2019).

Не так давно были получены сведения о положительной корреляции между инфицированием вирусами папилломы человека (ВПЧ) 16 и 18 типов и уровнями половых стероидных гормонов и хорионического гонадотропина. По мнению исследователей, последние действуют синергично с белками ранних генов ВПЧ E6 и E7, что способствует активизации процесса метаплазии цервикального эпителия (Beharee N. et al., 2019). Прогресс тяжести CIN также связывают с уменьшением доли *Lactobacillus spp.* и увеличением пула условно-патогенных (УПМ) и/или патогенных микроорганизмов в структуре микробиоты влагалища (Reily-Bell A.L., 2020; Kyrgiou M., Moscicki A.B., 2022; Naidoo K. et al., 2022).

В то же время разноречивы представления о состоянии ШМ после родоразрешения в когорте женщин, у которых во время беременности была выявлена CIN. Одни авторы к концу послеродового периода у 50% пациенток изменений не обнаруживали, прогресс был выявлен ими у 2,9%, регресс – у 47,1% (Suchonska B. et al., 2020). По данным других, после родов регресс имел место у 37-74% женщин, прогрессия – у 3,9%, усугубления до инвазивного рака не наблюдалось (Mailath-Pokorny M. et al., 2016). В то же время есть сообщения о значимом увеличении риска рецидива предрака ШМ в когорте пациенток, пролеченных в период гестации по поводу CIN (Ключарева С.В. и соавт., 2020; Ricci C., Scambia G., De Vincenzo R., 2016; Wood B. et al., 2016).

Ключевым моментом дискуссии в отношении ведения беременных с CIN остается вопрос отложенного лечения. Глобальная парадигма гласит, что выполнение диагностической эксцизии в период гестации оправдано только при подозрении на инвазивный рак, с чем согласны отечественные эксперты. Если РШМ исключен, все манипуляции можно отложить на послеродовой период (Голицына Ю.С. и соавт., 2018; Niyibizi J. et al., 2020).

В целом для беременных характерна более высокая частота регресса CIN, чем у небеременных, особенно после вагинальных родов. Это связывают с десквамацией измененного эпителия, а также с особенностями послеродового местного иммунного ответа (Hong D.K. et al., 2019; Goulding A.N., Rahangdale L., 2019). Однако при персистенции ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР) поражение ШМ может оставаться стабильным или прогрессировать до HSIL (Байрамова Г.Р. и соавт., 2017). Поэтому некоторые исследователи ратуют за выполнение эксцизии ШМ с гистологической верификацией в сроках до 15-16 недель гестации, считая, что прогноз при инвазивном раке, выявленном после родов, гораздо хуже (Zhang H. et al., 2018). Сторонники же отсроченного лечения среди прочих приводят такой весомый аргумент, как увеличение риска преждевременных родов (ПвР) в связи с техникой процедуры эксцизии (Van Velthoven K. et al., 2017).

Вместе с тем в исследованиях последних лет продемонстрирован более высокий риск ПвР и у пациенток с CIN, не получавших лечения (He W., et al., 2022). Вирусная инфекция ШМ в период гестации может стать причиной восходящего инфицирования, что объясняет более высокую частоту ПвР у пациенток с нелеченной CIN (Bober L. et al., 2019). В результате метаанализа, обобщившего данные 36 исследований, доказана значимая взаимосвязь между фактом ВПЧ-инфекции и риском ПвР, а также повышением частоты преждевременного излития околоплодных вод (ПИОВ). Отмечено, что папилломавирусная инфекция (ПВИ) сама по себе может быть связана с замедлением роста и антенатальной гибелью плода, а также с низкой массой тела ребенка при рождении (Niyibizi J. et al., 2020).

В реальной практике рутинная диагностика РШМ в период гестации существенно затруднена, а ведение таких пациенток основано на консенсусе и рекомендациях экспертов. Несмотря на отсутствие единых глобальных рекомендаций по лечению и ограничение вмешательств со стороны врачей, в современной онкогинекологии имеются оптимистичные сообщения об успешном завершении беременности на фоне лечения ранних стадий РШМ (Игнатко И.В. и соавт., 2017; Perrone A.M. et al., 2019; Basonidis A. et al., 2020).

В целом сведения о клинике, патогенезе, прогнозе и профилактике заболеваний ШМ во время беременности разобщены, не систематизированы, зачастую противоречивы и требуют концептуального осмысления для создания научно обоснованного алгоритма ведения пациенток, отражающего современные стратегию и тактику решения этой проблемы здравоохранения.

**Степень разработанности темы.** Несмотря на широкую дискуссию в мировой литературе по вопросам диагностики и лечения заболеваний ШМ, эффективная система их скрининга у беременных, включая болезни, ассоциированные с ВПЧ, все еще отсутствует. В настоящее время нет единых рекомендаций по использованию рутинных и дополнительных методов диагностики, интерпретации полученных результатов и выбору терапевтической

тактики в период гестации. Диагностическая ценность цитологического и кольпоскопического методов исследования у беременных заведомо ниже ввиду их недостаточной чувствительности и специфичности (Елгина С.И. и соавт., 2019; Hong D.K. et al., 2019), а выполнение биопсии не исключает серьезных осложнений (Zhang S.K. et al., 2020; Bonow M.P. et al., 2022).

Обсуждается вопрос значимости определения вирусной нагрузки, которая позволяет прогнозировать вероятность элиминации ВПЧ ВКР либо, напротив, риск развития и прогрессирования CIN (Verhelst S. et al., 2017). Имеются данные о том, что вирусная нагрузка с увеличением срока гестации повышается и в III триместре по сравнению с первым возрастает втрое, создавая реальные предпосылки к возникновению и/или прогрессированию патологического процесса в тканях ШМ (Lee S.J. et al., 2015). В то же время некоторые исследователи имеют иную точку зрения и не считают необходимым определять вирусную нагрузку во время беременности (Pruski D. et al., 2017; Martínez-Leal B., 2020).

В контексте онкориска для характеристики клеточной пролиферации и апоптоза довольно широко используют оценку уровня экспрессии белков Ki-67 и p16 (Major A.L., 2021; Stanczuk G. et al., 2022). Однако возможности применения этого метода в клинической практике для прогноза течения CIN у беременных все еще весьма ограничены (Ciavattini A. et al., 2017).

Согласно современной парадигме, результативным биомаркером РШМ может служить онкопротеин Е6: в клетках, инфицированных ВПЧ 18 типа, он способствует развитию опухоли, индуцируя экспрессию эндотелиального фактора роста сосудов А (VEGF-A) через белок p53 (Patel K.A., et al., 2020). Имеются сведения о том, что уровни экспрессии клеточного опухолевого антигена p53 и VEGF-A обратно пропорциональны друг другу и зависят от эффектов белков ВПЧ (Ершов В.А. и соавт., 2017), однако эти закономерности до конца не раскрыты. Соответственно, и возможности использования факторов роста, биомаркеров пролиферации, онкобелков для оценки персонального риска прогрессирования патологического процесса в тканях ШМ у пациентки, особенно в период беременности, еще четко не определены.

Установлено, что некоторые типы ВПЧ способны изменять экспрессию генов *VEGF-A*, мембранного белка - регулятора апоптоза (*BAG-1*), белка В-клеточной лимфомы-2 (*BCL-2*), трансформирующего фактора роста бета (*TGF-β*) и *BCL-2* - ассоциированного X белка (*BAX*). Тем самым они реализуют свое влияние на процессы пролиферации, трансформации и апоптоз клеток (Chen J. et al., 2019; Oyervides-Muñoz M.A. et al., 2020). Однако существующие представления не дают полного понимания этих механизмов и не раскрывают совокупной роли вышеперечисленных маркеров в прогрессировании поражений ШМ.

Особый исследовательский интерес представляет состояние ангиогенеза при неоплазии ШМ. Доказано, что рост и развитие опухолевого процесса любой локализации обусловлены активацией механизмов неоваскуляризации, необходимых для деления атипичных клеток

(Katayama Y. et al., 2019). Однако число публикаций, посвященных изучению вклада ангиогенных факторов роста в формирование риска РШМ, невелико, большее внимание уделяется другим внутриклеточным маркерам и параметрам окислительного стресса (Zhang J. et al., 2016; Amin F.A.S., Un Naher Z., Ali P.S.S., 2023).

ВПЧ у беременных в большинстве случаев ассоциируется с урогенитальными инфекциями и нарушениями местного иммунитета. Однако механизмы взаимного влияния ПВИ и беременности до конца не ясны. Многие исследователи обоснованно считают, что в присутствии ВПЧ значимо повышена частота осложнений и неблагоприятных исходов беременности. Niyibizi J. et al. (2020) путем метаанализа доказали увеличение риска ПвР у беременных с ВПЧ-инфекцией в полтора раза (ОР=1,5; 95% ДИ: 1,19–1,88).

Известно, что наличие заболеваний ШМ, особенно воспалительных, может потенцировать риск самопроизвольных выкидышей (СВ), ПвР, а также неблагоприятных перинатальных исходов, связанных с внутриутробной инфекцией. Вместе с тем установлено, что частоту бактериальных инфекций и ПВИ во время беременности определяют как изменения в системах общего и локального иммунитета вкупе с нарушениями со стороны фето-плацентарного комплекса, так и состояние эпителия ШМ (Белокриницкая Т.Е. и соавт., 2018; Koskimaа Н.М. et al., 2017; Smola S., 2019). Данные шведского общенационального популяционного исследования показывают, что наличие в анамнезе CIN 3 повышает риск экстремально ранних ПвР (ОШ=3,0; 95% ДИ: 2,69-3,34), самопроизвольных ПвР (ОШ=2,12; 95% ДИ: 2,05-2,20), хориоамнионита (ОШ=3,23; 95% ДИ: 2,89-3,62), младенческого сепсиса (ОШ=1,72; 95% ДИ: 1,60-1,86) и ранней неонатальной смертности (ОШ=1,83; 95% ДИ: 1,61-2,09), что суммарно может быть обусловлено и последствиями лечения (He W. et al., 2022).

Ассоциации с неблагоприятными акушерскими исходами доказаны и для нарушений состава цервикальной и вагинальной микробиоты со снижением количества *Lactobacillus spp.* и ростом пула анаэробов (Jayaram P.M., Mohan M.K., Konje J., 2020). Установлено, что аэробные бактерии могут играть роль конфаундера, способствующего персистенции ПВИ (Plisko O. et al. 2021). Однако, взаимное влияние ВПЧ и УПМ на частоту и риски досрочного завершения беременности изучено недостаточно. В последние годы появились публикации, касающиеся психологических реакций пациенток на обнаружение у них такой онкоопасной инфекции, как ВПЧ (Nick N. et al., 2021). В период гестации этот аспект возможного патогенеза преждевременного завершения беременности приобретает особую остроту и актуальность.

Продолжаются дискуссии по вопросам гестационного и послеродового скрининга пациенток с CIN, выявленной в период беременности, – необходимости и кратности кольпоскопии, цитологического исследования, ко-тестирования, а также дифференцированного подхода к ведению женщин с поражениями ШМ различной степени (Zhang S.K. et al., 2020).

Большинство авторов единодушны во мнении о необходимости комплексного обследования не позднее, чем через 6 недель после родов, особенно при наличии ВПЧ ВКР, что созвучно актуальным отечественным клиническим рекомендациям.

Таким образом, в настоящее время отсутствуют полные данные о распространенности и структуре заболеваний ШМ у беременных, и факторах, их предопределяющих. Недостаточно сведений об особенностях ВПЧ-статуса и биомаркеров канцерогенеза в период гестации. Не в полной мере раскрыты закономерности процессов, происходящих в патологически измененных тканях ШМ при беременности, не уточнены предикторы риска наличия интраэпителиальных поражений ШМ, а также роль последних в формировании неблагоприятных акушерских исходов, с учетом особенностей состава цервикальной и вагинальной микробиоты.

Не разработан научно обоснованный алгоритм ведения женщин при обнаружении патологических изменений ШМ и/или выявлении ПВИ в период гестации, что сопряжено с риском необоснованных лабораторных исследований и иных диагностических процедур, в том числе инвазивных, а также разночтений в выборе терапевтической тактики. Все вышеизложенное определило особую актуальность проблемы и выбор темы настоящего исследования.

**Цель исследования:** улучшить диагностику и усовершенствовать тактику ведения беременных с заболеваниями шейки матки и папилломавирусной инфекцией.

В соответствии с целью определены **задачи исследования:**

1. Установить частоту встречаемости заболеваний шейки матки и папилломавирусной инфекции в популяции беременных, исследовать взаимосвязь структуры заболеваний шейки матки и ВПЧ-инфекции в период гестации.
2. Выявить факторы риска обнаружения ВПЧ-инфекции в период гестации и заболеваний шейки матки в когорте беременных с папилломавирусной инфекцией.
3. Оценить микробиоценоз влагалища и цервикального канала у беременных, инфицированных ВПЧ высокого канцерогенного риска, и определить роль его нарушений в генезе заболеваний шейки матки.
4. Исследовать спектр типов ВПЧ высокого канцерогенного риска, оценить вирусную нагрузку и экспрессию белков онкомаркеров Ki-67 и p16 у беременных с заболеваниями шейки матки и определить их прогностическую значимость в развитии интраэпителиальных неоплазий шейки матки в период гестации и в послеродовом периоде.
5. Оценить экспрессию генов сигнальных путей пролиферации и апоптоза (*VEGF-A*, *TGF- $\beta$* , *BCL-2*, *BAG1*, *BAX*) у беременных, инфицированных ВПЧ, а также при ко-инфекции ВПЧ и вирусами простого герпеса.
6. Сравнить диагностическую значимость цитологического и кольпоскопического исследований шейки матки во время беременности и установить особенности

кольпоскопических картин, определяющих гипер- или гиподиагностику интраэпителиальных неоплазий в изучаемой когорте.

7. Выявить особенности психологического статуса беременных женщин с папилломавирусной инфекцией.

8. Определить роль персистирующей папилломавирусной инфекции и рецидивирующих нарушений микробиоценоза влагалища в генезе преждевременного завершения беременности (самопроизвольные выкидыши и преждевременные роды).

9. Оценить эффективность восстановления нормобиоценоза в профилактике преждевременного завершения беременности у пациенток с ВПЧ-инфекцией.

10. Разработать и научно обосновать модификацию алгоритма ведения беременных с учетом рисков, ассоциированных с заболеваниями шейки матки и ВПЧ-инфекцией.

**Научная новизна.** Расширены представления о патогенезе заболеваний ШМ в период гестации. Разработана и научно обоснована клиничко-патогенетическая концепция рисков, ассоциированных с заболеваниями ШМ и ВПЧ-инфекцией у беременных. На репрезентативной выборке определены факторы, определяющие риск воспалительных заболеваний и интраэпителиальных неоплазий ШМ у ВПЧ-инфицированных беременных.

Обоснована приоритетная патогенетическая роль ВПЧ 16 типа в возможном прогрессировании неоплазии в период гестации. Показано, что наибольший показатель вирусной нагрузки в когорте беременных регистрируется именно для ВПЧ 16 типа. Установлена значимая ассоциация между вирусной нагрузкой ДНК ВПЧ 16 типа и белков-онкомаркеров Ki-67 и p16/ink4a, что подтверждает наибольшую потенциальную канцерогенность ВПЧ 16 типа для изучаемой когорты. Выявлено, что экспрессия генов *VEGF-A* и *TGF-b*, контролирующих пролиферацию и клеточную дифференцировку, а также генов белков *BCL-2*, *BAG1*, подавляющих апоптоз, также значимо выше для ВПЧ 16 типа.

Показано, что при наличии HSIL у беременных, инфицированных ВПЧ 16 типа, увеличивается экспрессия белков-онкомаркеров Ki-67 и p16/ink4a, а также генов *VEGF-A*, *TGF-b*, *BCL-2*, *BAG1*, что может опосредовать высокий риск прогрессирования неоплазии.

Углублены и дополнены сведения о патогенетическом вкладе рецидивирующего дисбиоза влагалища в формирование риска неблагоприятных акушерских исходов и течение ПВИ у беременных. Определен синергизм действия УПМ влагалища и ВПЧ на эпителий ШМ, который объясняет высокую ассоциацию с интраэпителиальными неоплазиями низкой (LSIL) и высокой степени (HSIL). Доказана связь достижения нормоценоза и снижения частоты ПвР у беременных при сочетании ПВИ с рецидивирующим течением дисбиоза влагалища.

Получены приоритетные данные об особенностях психологического статуса беременных, инфицированных ВПЧ, их возможной роли в патогенезе СВ и ПвР, что расширяет представления



об эффективности комплексной профилактики преждевременного завершения беременности в рамках целенаправленной психологической помощи на уровне женской консультации.

Определены предикторы риска верификации ВПЧ-инфекции, обнаружения аномальных цитологических картин и преждевременного завершения беременности на фоне ПВИ. Построены соответствующие модели математического прогноза, позволяющие стратифицировать популяцию беременных в зависимости от наличия этих рисков. По результатам работы предложена и научно обоснована модификация тактики ведения беременных с учетом рисков, доказательно ассоциированных с заболеваниями ШМ и ВПЧ-инфекцией.

**Теоретическая и практическая значимость.** Получены приоритетные данные о клинико-патогенетических особенностях болезней ШМ у беременных, их распространенности и структуре, а также о взаимосвязи с ВПЧ-инфекцией в период гестации.

Уточнены сведения о частоте встречаемости ПВИ и особенности ВПЧ-статуса в когорте беременных, что может служить основанием для коррекции организационных мер в целях повышения эффективности профилактики РШМ среди женщин фертильного возраста в масштабах региона.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс высокоинформативных методов исследования, включая иммуноцитохимическое исследование (ИЦХ) и оценку психологического статуса беременных.

Дополнены существующие представления о предикторах риска прогрессии интраэпителиальных поражений ШМ, характерных для периода гестации, – высокая вирусная нагрузка ВПЧ 16 типа, высокая экспрессия белков Ki-67 и p16/ink4a, а также генов *VEGFA*, *TGF- $\beta$* , *BCL-2*, *BAG1*, участвующих в процессах пролиферации и апоптоза.

Показано, что ВПЧ-инфекция у беременных тесно сопряжена с воспалительными заболеваниями ШМ посредством взаимосвязи с дисбиотическими изменениями цервикальной и вагинальной микробиоты, что формирует риск преждевременного завершения беременности на фоне восходящей инфекции. Доказано отсутствие различий цервикальной и вагинальной микробиот с точки зрения патогенетической роли их дисбиоза. Подтверждено, что после успешной коррекции дисбиоза риск досрочного завершения гестации сопоставим с когортой беременных без ВПЧ и нарушений микробиоты влагалища.

Результаты работы демонстрируют обоснованность комплексной диагностики при выявлении патологических изменений ШМ у беременных и определения структуры микробиоты влагалища в группах риска, что позволяет своевременно восстановить нормоценоз влагалища и снизить тем самым риски рецидивов дисбиоза, невынашивания и недонашивания беременности.

Важное прикладное значение имеют установленные особенности кольпоскопических картин у беременных, которые описаны в авторском атласе «Кольпоскопия. Атлас. 2 издание».

Представленные в иллюстративном материале отличия, характерные для периода гестации, – обобщение уникального клинического опыта автора в наглядном формате, которое позволяет клиницисту правильно интерпретировать данные кольпоскопии и способствует минимизации риска необоснованных, в том числе инвазивных, манипуляций во время беременности.

Практическому здравоохранению предложена модификация рутинного алгоритма ведения беременных с использованием математических моделей прогноза, позволяющих с помощью клинико-anamnestических предикторов выделить контингенты риска верификации ВПЧ-инфекции, обнаружения аномальных цитологических картин и преждевременного завершения беременности на фоне ПВИ. Предложенный алгоритм дает возможность целенаправленно скорректировать индивидуальный план ведения беременности и послеродового периода с позиции превенции РШМ. Выделение группы риска досрочного завершения беременности позволяет своевременно осуществить лечебно-профилактические мероприятия по предупреждению СВ и ПвР, включая коррекцию психологического состояния будущей матери.

**Методология и методы исследования.** Настоящее исследование проведено в период 2015 -2021 гг. на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института (МИ) РУДН им. П. Лумумбы (зав. кафедрой – засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, д.м.н., проф. В.Е. Радзинский) – в женской консультации филиала «Родильный дом №25» ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова (зав. женской консультацией - И.А. Мерзлая), женской консультации №3 ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции» Департамента здравоохранения г. Москвы (зав. женской консультацией - К.А. Мирикова), ООО «Медицинский женский центр» (гл. врач - Т.В Кузнецова).

Поставленные задачи были решены в ходе трех его этапов: эпидемиологическое (когортное одномоментное поперечное), сравнительное когортное (одномоментное неинтервенционное) и клиническое (открытое рандомизированное сравнительное интервенционное в параллельных группах) исследования. Протокол исследования учитывал положения Хельсинкской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (Бразилия, 2013), а также Международных этических рекомендаций по проведению биомедицинских исследований с участием людей (Romero-Morelos P. et al., 2019; Reily-Bell A.L. et al., 2020) и был одобрен этическим комитетом РУДН №15 от 16 февраля 2023 г.

Все участницы были информированы о цели исследования, применяемых методах обследования и лечения, возможных рисках и пользе, предполагаемых результатах и дали свое письменное информированное добровольное согласие на участие в нем. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

Для выявления частоты встречаемости заболеваний ШМ и ПВИ, а также установления возможной взаимосвязи структуры заболеваний ШМ и ВПЧ-инфекции в период беременности в

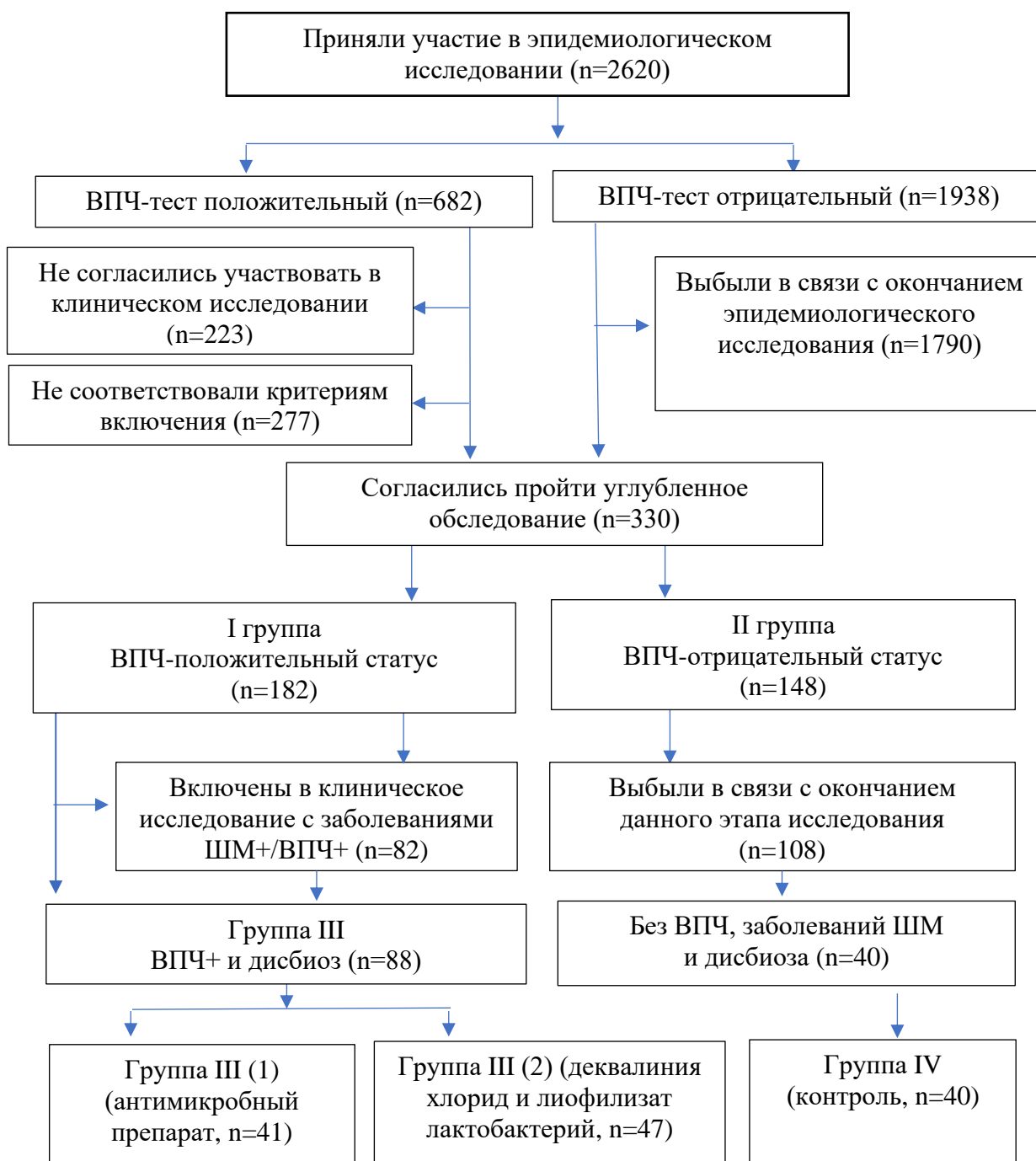


Рисунок 1 – Дизайн исследования

эпидемиологическое исследование были включены 2620 женщин в сроках гестации 10-36 недель. Репрезентативность выборки была обеспечена ее численностью, рассчитанной для генеральной совокупности размером 135 600 беременностей в год в г. Москве с доверительной вероятностью 95%, ошибкой выборки 5%. Требуемый размер выборки составил 1383 человек. Рандомизацию выполняли с помощью серийного (гнездового) отбора по территориальному признаку в трех лечебно-профилактических учреждениях г. Москвы путем сплошного изучения всех единиц наблюдения, которые были включены в анализ. Их число за исследуемый период составило 2620, а предельная ошибка выборки составила 1,9%.

Отбор женщин для участия производили в соответствии с критериями включения (возраст 18-45 лет, беременность, наблюдение в женской консультации, информированное добровольное согласие на участие в эпидемиологическом исследовании) и критериями исключения, создававшими риск получения недостоверных результатов обследования (ИППП без контроля излеченности, тяжелые соматические заболевания, резус-отрицательная кровь, преэклампсия, угроза выкидыша или угрожающие ПвР, психические заболевания и когнитивные расстройства, отказ от участия в эпидемиологическом исследовании).

Заболевания ШМ выявляли при ее визуальном осмотре с помощью гинекологических зеркал, а также путем использования пробы с 3% уксусной кислотой (чувствительность метода – 71%, специфичность – 74%, Belinson J.L. et al., 2001) после предварительного забора материала для цитологического исследования и для теста на ВПЧ. Окончательное заключение о наличии заболеваний ШМ у беременной делали с учетом результатов цитологического исследования.

Для выявления факторов риска болезней ШМ и ПВИ в ходе динамического наблюдения во время беременности и после родов, пациенток, давших согласие на участие в проспективном исследовании, стратифицировали на две группы: I группа (n=182) – с положительным тестом на ВПЧ (ВПЧ+); II группа (n=148) – с отрицательным тестом на ВПЧ (ВПЧ-).

Для определения предикторов прогрессирования неоплазий ШМ были отобраны 82 беременные с ВПЧ+ и наличием заболеваний ШМ, которым проводили углубленное обследование, включавшее определение состава микробиоты, оценку биоценоза влагалища, вирусологическое и ИЦХ исследования, оценку экспрессии генов пролиферации и апоптоза.

На этапе клинического исследования основную группу составили 88 пациенток с ВПЧ+ и рецидивирующим бактериальным вагинозом (БВ) при данной беременности. Контрольная группа была сформирована из числа условно здоровых беременных (без болезней ШМ, без ВПЧ и БВ, n=40). Этот этап предполагал выявление интегрирующего влияния персистирующей ПВИ и нарушений биоценоза влагалища на динамику интраэпителиальных поражений ШМ, их роли в генезе досрочного завершения беременности (СВ и ПвР), а также оценку эффективности восстановления нормоценоза в комплексе профилактики мер СВ и ПвР у пациенток с ВПЧ+.

Беременных с ВПЧ и рецидивирующим БВ, в свою очередь, стратифицировали на две группы в зависимости от варианта проводимой терапии: в группе III (1) пациентки (n = 41) получали антибиотик клиндамицина фосфат (при БВ) или комбинированный антимикробный препарат (при сочетанном дисбиозе); в группе III (2) (n = 47) – деквалиния хлорид и пробиотик, содержащий лиофилизат лактобактерий ацидофильных (ЛЛА). Стратификацию в группы осуществляли методом простой фиксированной рандомизации на основании, сгенерированных случайных чисел с вероятностью распределения в группы, равной 50%. В IV группу (контроль лабораторных показателей) вошли 40 беременных женщин без болезней ШМ, ВПЧ и БВ.

Отбор пациенток на этом этапе выполняли в соответствии с критериями включения, изложенными выше (за исключением срока гестации, который был ограничен 14-22 неделями) и при наличии диагноза, соответствующего кодам МКБ-10: N88 – другие невоспалительные болезни женских половых органов (БВ в сочетании или без), V37.3 – кандидоз вульвы и вагины (КВВ), N76.0 – острый вагинит (неспецифический или аэробный – АВ), повторный эпизод заболевания в течение настоящей беременности. Критерии исключения для БВ были дополнены отсутствием эффекта при лечении предыдущего эпизода БВ рекомендуемыми лекарственными средствами, установленная ранее аллергическая реакция и/или другие побочные эффекты при их использовании, наличие противопоказаний к их применению, включая срок гестации.

Решение о минимальном объеме необходимой для клинического исследования выборки (пациентки с ВПЧ+ и БВ) принимали на основании расчета по методу Thabane L. (2004). Был определен размер разницы клинического значения ( $\pi_1 - \pi_2$ ) = 0,11, то есть границы, в пределах которых варьируют показатели эффективности изучаемых лекарственных средств, продемонстрированные предыдущими исследованиями (79–83%). Приняв указанное значение предполагаемой эффективности и проведя расчет, было установлено, что для получения репрезентативных результатов в него должно было войти не менее 38 пациенток.

Методы исследования включали уточнение жалоб и сбор данных анамнеза, объективное обследование, акушерские исследования и специальные методы исследования, в соответствии с требованиями Приказа Минздрава России от 20.10.2020 N 1130н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (зарегистрировано в Минюсте России 12.11.2020 N 60869) и клиническими рекомендациями «Нормальная беременность» от 2020 г. (РОАГ, одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ).

В ходе исследования производили микроскопию отделяемого цервикального канала, содержимого свода влагалища и уретры. Материал окрашивали по Граму, оценивали под увеличениями  $\times 40$  и  $\times 100$  светового микроскопа Axio Scope A1 (ZEISS, Россия, чувствительность метода – 95%, специфичность – 90%). Измерение pH содержимого влагалища осуществляли индикаторными pH-полосками (Кольпо-тест pH; Биосенсор АН, Россия) от 3,5 до 7,5, с шагом деления 0,2-0,3-0,5 (чувствительность метода - 72%, специфичность - 60%). Нормальными считали значения pH от 3,8 до 4,5.

Для диагностики возбудителей ИППП использовали комплекты реагентов для полимеразной цепной реакции (ПЦР) амплификации ДНК соответствующих возбудителей (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). Определяли наличие *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, ВПГ 1 и 2 типа, ЦМВ, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*. Использовали пробирку типа «Эппендорф» объемом 1,5 мл с транспортной средой [«Транспортная среда для биопроб с муколитиком (СТОП-

М)», регистрационное удостоверение № РЗН 2019/9453 от 24.12.2019, производство ООО «НПО ДНК-Технология», Россия), 0,5 мл]. Чувствительность метода – 95%, специфичность – 94%.

Состав и структуру микробиоты влагалища определяли с помощью теста «Фемофлор 16» [«Набор реагентов для исследования биоценоза урогенитального тракта у женщин методом ПЦР в режиме реального времени (ФЕМОФЛОР®)», регистрационное удостоверение № ФСР 2009/04663 от 07.07.2016, ООО «НПО ДНК-Технология», Россия]. Учитывали общее количество бактерий (общая бактериальная масса - ОБМ), количество *Lactobacillus spp.* и 14 основных групп микроорганизмов, представляющих УПМ в диагностически значимых титрах ( $>10^4$  КОЕ/мл), а также их отношение к ОБМ в % (чувствительность – 97%, специфичность – 97%).

Интерпретацию результатов производили на основании рекомендаций «Применение метода ПЦР в реальном времени для оценки микробиоценоза урогенитального тракта у женщин» (НЦАГиП им. В.И. Кулакова, НИИАиГ им. Д.О. Отта, 2011). Выделяли абсолютный, условный нормоценоз или анаэробный/аэробный дисбиоз на основании выявления долей (менее 80% по отношению к ОБМ или более) *Lactobacillus spp.*, *Ureaplasma spp.*, *M. hominis* ( $10^4$  ГЭ/мл) и присутствия одного или нескольких УПМ в количестве более 20% по отношению к ОБМ. Дисбаланс, вызванный сочетанием УПМ и *Candida spp.* на фоне снижения количества *Lactobacillus spp.*, расценивали как смешанный дисбиоз.

Вирусную нагрузку для ВПЧ 6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 44, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82 типов определяли с помощью теста «Квант-21» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия), использовали «Набор реагентов для выявления, типирования и количественного определения ВПЧ методом ПЦР (HPV КВАНТ-21)» (чувствительность – 99,3%, специфичность – 99,9%). Клинически малозначимой вирусной нагрузкой (риск РШМ минимальный) считали обнаружение в исследуемом образце  $10^3$  копий/ $10^5$  клеток, клинически значимой (риск развития CIN высокий) - выявление  $10^3$ - $10^5$  копий/ $10^5$  клеток, вирусную нагрузку более  $10^5/10^5$  клеток расценивали как высокую (риск тяжелой дисплазии и РШМ).

Уровень экспрессии маркеров Ki-67 и p16 определяли ИЦХ методом (ООО «Независимая лаборатория ИНВИТРО», г. Москва, зав. лабораторией – О.Н. Семенова). Соответственно использовали поликлональные (MIB 1) и моноклональные антитела (PC 10 и DO 7, DAKO LSABr Kits, Дания). Для подсчета индексов пролиферации Ki-67 и p16 применяли морфометрическую окулярную сетку Автандилова в 20 полях зрения, увеличение x 400, при этом учитывали 500 клеток. Если % окрашенных клеток был  $\leq 2\%$ , результат ИЦХ - реакции считали отрицательным, если индекс мечения был  $> 2$ , но  $\leq 25\%$ , реакцию оценивали как 1+, при 26-50% – как 2+, при 51-75% – как 3+, при 76-100% – как 4+.

Присутствие обоих онкобелков считали прогностически неблагоприятным для прогрессирования изменений эпителия ШМ.

Уровень экспрессии мРНК генов *VEGF-A*, *TGF- $\beta$* , *BCL-2*, *BAG-1*, *BAX* в клетках эпителия ЦК определяли методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени, измеряли в относительных единицах. Исследования выполняли совместно со специалистами-биологами научного подразделения компании «ДНК-Технология» (г. Москва, руководитель – И.С. Галкина). Забор материала осуществляли в пробирки со средой для стабилизации РНК в биопробах (набор реагентов «СторЭкс», ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). Для выделения нуклеиновых кислот использовали наборы «Проба НК» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия).

Для цитологического исследования мазки с поверхности экто- и эндоцервикса окрашивали по Папаниколау и оценивали по классификации Bethesda System (чувствительность метода – 95%, специфичность – 77,6%). Простую и расширенную кольпоскопию производили с помощью кольпоскопа Leisegang ISD (Leisegang Feinmechanik-Optik GmbH, Германия). Для оценки кольпоскопических картин применяли принятую в России классификацию, предложенную Международной федерацией по патологии ШМ и кольпоскопии (Рио-де-Жанейро, 2011; 2014), чувствительность метода – 70,9-98,0%, специфичность – 45-90%.

Психологический статус беременных оценивали по данным опросников Спилбергера – Ханина (Спилбергер Ч., 2001) и госпитальной шкалы тревоги (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) (Лустин С. И. и соавт., 2016).

В клиническом этапе исследования участвовали 88 беременных с ВПЧ+ и рецидивирующим БВ в сроках гестации 18-28 недель. Пациентки I группы (n=41) получали клиндамицина фосфат 100 мг (5 г 2% крема) интравагинально на ночь 7 дней (разрешен во II–III триместрах беременности), пациентки II группы (n=47) - деквалиния хлорид 10 мг по одной вагинальной таблетке на ночь 6 дней (разрешен во всех сроках гестации). По окончании курса лечения во II группе применяли вагинальные таблетки, содержащие лактобактерии 50 мг (не менее 100 млн жизнеспособных бактерий) в сочетании с эстриолом 0,03 мг по одной на ночь курсом 12 дней. Доза эстриола 0,03 мг не имеет системного влияния и признана безопасной для беременных женщин (препарат разрешен во II–III триместрах беременности).

Критериями эффективности служили: отсутствие клинических и лабораторных признаков инфекции через 14 дней, отсутствие рецидивов на протяжении 3 месяцев (продолжительность наблюдения была ограничена сроками гестации).

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Современную популяцию беременных следует рассматривать как контингент высокого риска неблагоприятных исходов гестации, ассоциированных с заболеваниями шейки матки и папилломавирусной инфекцией. Болезни шейки матки выявляются у 30,3% беременных (в том числе воспалительные – у 27,4%), частота встречаемости LSIL/HSIL составляет 2,5%. ВПЧ-инфекция в период гестации имеет место у 26,0% женщин, ее наличие повышает ( $p < 0,0001$ ) риск

заболеваний шейки матки в 10,5 раз (ОР=10,5; 95% ДИ: 9,06–12,18), риск верификации LSIL/HSIL – в 17,6 раза (ОР=17,58; 95% ДИ: 2,46–125,76).

2. Степень индивидуального риска для беременной интегрально определяют наличие заболеваний шейки матки, ВПЧ-инфекции и состояние биоценоза влагалища. Вероятность реализации этого риска усугубляется снижением в период гестации диагностической значимости рутинных методов диагностики, включая кольпоскопию.

3. В спектре типов ВПЧ у беременных преобладают 16 и 18 с наибольшим показателем вирусной нагрузки для 16 типа. Инфекция ВПЧ 16 и наличие HSIL сопряжены с увеличением экспрессии белков-онкомаркеров Ki-67 и p16, а также генов *VEGFA* и *TGF-b*, контролирующих пролиферацию, и генов белков *BCL-2* и *BAG1*, подавляющих апоптоз. При LSIL преимущественно повышается экспрессия генов *VEGF-A*, при HSIL – всех перечисленных генов. С позиции прогноза риска прогрессии у пациенток с LSIL/HSIL наиболее значима ассоциация между вирусной нагрузкой группы ВПЧ А9 (16, 31, 33, 35, 52, 58 типы) и белками-онкомаркерами Ki-67/p16 ( $\chi^2=8,64$ ;  $p=0,003$ ; чувствительность – 100%, специфичность – 89%).

4. При наличии папилломавирусной инфекции нарушение структуры микробиоты влагалища (дисбиоз) у беременных встречается значимо чаще, чем при ее отсутствии ( $p < 0,001$ ). Персистенция ВПЧ способствует рецидивам дисбиоза влагалища, что, в свою очередь, создает предпосылки к увеличению риска выявления аномальных цитологических картин. При концентрации *Lactobacillus spp.* ниже  $5,4 \lg / 10^5$  клеток вероятность обнаружения LSIL/HSIL возрастает до 80% ( $\chi^2=8,0$ ;  $p=0,005$ , чувствительность – 65%, специфичность – 69%).

5. У беременных с ВПЧ-инфекцией при рецидивирующем течении дисбиоза влагалища суммарная частота самопроизвольных выкидышей и преждевременных родов в 9 раз выше, чем у беременных без ВПЧ и рецидивирующего дисбиоза ( $p < 0,001$ ), однако достижение нормоценоза снижает риск преждевременного завершения беременности, нивелируя различия между этими группами (для преждевременных родов –  $p=0,06$ ; для самопроизвольного выкидыша –  $p=0,74$ ), без статистически значимых различий в отношении терапии антимикробными препаратами (соответственно  $p=0,88$  и  $p=0,98$ ).

6. Алгоритм ведения беременных должен быть основан на клинико-патогенетической концепции рисков, ассоциированных с заболеваниями шейки матки и ВПЧ-инфекцией. Использование прогностических моделей позволяет стратифицировать женщин по наличию рисков верификации ВПЧ-инфекции, обнаружения аномальных цитологических картин, преждевременного завершения беременности на фоне ПВИ и персонализировать тактику ведения в группах риска в период гестации и в послеродовом периоде в целях его минимизации.

**Степень достоверности и апробация результатов работы.** Статистический анализ массива данных и обработку полученных результатов выполняли при помощи пакета программ



«Statistica for Windows 10.0» (StatSoft® Inc., США, серийный номер STA999K347156-W). Использовали методы описательной статистики и ряд непараметрических критериев.

Закон распределения признаков оценивали при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. В зависимости от распределения количественные показатели представляли в виде  $M$  ( $SD$ ), где  $M$  – среднее значение, а  $SD$  – среднее квадратичное отклонение, либо в виде  $Me$  ( $25\%Q$  –  $75\%Q$ ), где  $Me$  – медиана, а ( $25\%Q$  –  $75\%Q$ ) – первый и третий квартили. Если закон распределения количественных показателей отличался от нормального, значимость различий оценивали с помощью непараметрических критериев. Для анализа различий в независимых выборках использовали  $U$ -критерий Манна-Уитни. Качественные признаки отражали в виде абсолютных чисел и относительных величин в процентах, их различия оценивали с помощью критерия  $\chi^2$  (Боровиков В.П., 2013; Harris M. et al., 2003).

Для выявления и оценки зависимостей между признаками применяли корреляционный анализ, используя непараметрический коэффициент парной корреляции Спирмена ( $R$ ), в случае качественных признаков – коэффициенты тетраэдрической корреляции (Lachin J.M., 2010).

В когортной части исследования для количественной оценки вероятности заболеваний ШМ и ПВИ, связанных с воздействием факторов риска, вычисляли относительный риск ( $OR$ ) (Lachin J.M., 2010). Значение  $OR$  рассчитывали по формуле:

$$RR = \frac{\frac{A}{A+B}}{\frac{C}{C+D}} = \frac{A \cdot (C+D)}{C \cdot (A+B)}, \text{ где } A, B, C, D \text{ – количество наблюдений.}$$

Характеризуя связь фактора и исхода,  $OR$  оценивали относительно 1: если  $OR$  был равен 1 – исследуемый фактор не влиял на вероятность исхода (отсутствие связи); при значениях более 1 – фактор повышал частоту исходов (прямая связь); при значениях менее 1 – имело место снижение вероятности положительного исхода при воздействии фактора риска (обратная связь).

Значения границ 95% доверительного интервала (95% ДИ) оценивали так: если значения и нижней, и верхней границы находились по одну сторону от 1, то связь между фактором и исходом считали значимой ( $p < 0,05$ ). Если нижняя граница 95% ДИ была  $< 1$ , а верхняя  $> 1$ , то делали вывод об отсутствии влияния фактора на исход, независимо от величины  $OR$  ( $p > 0,05$ ).

Расчет отношения шансов ( $ОШ$ ) производили по формуле:  $ОШ = AD/BC$  (Lachin J.M., 2010), где:  $A$  – число лиц из группы, имеющих изучаемый признак;  $C$  – не имеющих;  $B$  – число лиц из группы женщин, имеющих изучаемый признак;  $D$  – не имеющих. Для демонстрации силы связи 95% ДИ для  $ОШ$  вычисляли по методу Woolf (Реброва О.Ю., 2003). Если значения ДИ были  $\geq 1,0$ , то изучаемый признак (фактор риска, лечебный фактор) считали значимым в наступлении положительного исхода, при ДИ  $< 1,0$  признак считали фактором устойчивости.

Для подтверждения взаимосвязи изучаемых параметров применяли многофакторный регрессионный анализ. Для построения прогностических моделей использовали метод бинарной логистической регрессии с пошаговым алгоритмом включения и исключения предикторов

(способ Вальда). На основании рассчитанных коэффициентов (КФЦ) регрессии с достигнутыми уровнями значимости для каждого строили уравнение логистической регрессии (Реброва О.Ю., 2003). Пороговое значение логистической функции  $P$  определяли с помощью ROC-анализа, использовали КФЦ детерминации Найджелкерка (доля дисперсии прогнозируемого события), рассчитывали площадь под ROC-кривой (взаимосвязь прогноза события и значения логистической регрессионной функции). Значения функции в точке cut-off и выше соответствовали прогнозу события (риск есть). При построении логит-регрессионных моделей с целью выявления ассоциации между наличием ВПЧ-инфекции и изменениями микробиоты влагалища и нормализованной экспрессии генов использовали методы нелинейного оценивания.

Автором лично определены цель и задачи, разработаны методология и дизайн научного исследования, проведен анализ литературных источников, выполнены выборка пациенток, сбор и систематизация клинического и лабораторного материала, анализ сформированного массива данных. Самостоятельно осуществлена интерпретация полученных результатов, разработана научная концепция, лично написана диссертационная работа, сформулированы выводы и научные положения, подготовлены публикации по проблематике диссертации.

Основные положения диссертационной работы доложены, обсуждены и одобрены на: II Научно-практической конференции «Здоровье женщины – здоровье нации» (Воронеж, 2018); XXV Юбилейном Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» (Москва, 2019); VI-VIII Общероссийских конференциях «Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии» (Москва, 2019; 2021; 2023); XXI Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 2020); VI Междисциплинарном онлайн-форуме с международным участием «Шейка матки и вульвовагинальные болезни. Эстетическая гинекология» (Москва, 2020); VI-VIII Общероссийских семинарах с международным участием «Репродуктивный потенциал России: весенние контраверсии» (Москва, 2021-2023); VIII-IX Общероссийских конгрессах с международным участием «Ранние сроки беременности: от прегравидарной подготовки к здоровой гестации. Проблемы ВРТ» (Москва, 2021; 2023); VI Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: сибирские чтения» (Новосибирск, 2022); V Национальном конгрессе «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению» (Москва, 2022); V Общероссийской научно-практической конференции акушеров-гинекологов «Отговские чтения» (Санкт-Петербург, 2023); XIV-XVIII Общероссийских научно-практических семинарах «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2019-2023).

Автор имеет 91 научную публикацию, из них по проблематике диссертации - 64 печатные работы, в том числе 27 статей в журналах, индексируемых в базе Scopus, 22 – в научных изданиях,

рекомендованных ВАК РФ или РУДН для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук, 2 монографии в соавторстве, авторский атлас по практической кольпоскопии, претерпевший два издания.

Диссертация выполнена в рамках приоритетного направления научно-исследовательской деятельности кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ РУДН «Репродуктивное здоровье населения Московского мегаполиса и пути его улучшения в современных экологических и социально-экономических условиях» (номер гос. регистрации 01.9.70 007346, шифр темы 317712). Апробация диссертации состоялась на совместном заседании кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии и кафедры акушерства и гинекологии и репродуктивной медицины ФНМО МИ РУДН (протокол №7 от 21 ноября 2022 г.).

Результаты исследования внедрены в клиническую практику женской консультации филиала «Родильный дом №25» ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова (гл. врач — к.м.н. А.В. Свет), женской консультации №3 ГБУЗ города Москвы «Центр планирования семьи и репродукции» Департамента здравоохранения города Москвы (гл. врач — к.м.н. О.А. Латышкевич).

Материалы исследования используются в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии и кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФНМО МИ РУДН (зав. каф. — засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, д.м.н., проф. В.Е. Радзинский). Положения диссертации легли в основу соответствующих глав дважды переизданного учебника «Гинекология» для студентов и клинических ординаторов медицинских вузов. Оба издания кольпоскопического атласа широко используются в клинической практике женских консультаций страны, а также в учебном процессе на ФНМО МИ РУДН, где автором за 10 лет создана эффективная система непрерывного медицинского образования врачей акушеров-гинекологов по вопросам практической кольпоскопии, диагностики, терапии и профилактики заболеваний ШМ (тематические образовательные программы 18 ч, 36 ч и 72 ч).

Диссертация изложена на 236 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания методологии и методов исследования, трех глав, содержащих результаты собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, указателя литературы. Работа иллюстрирована 62 таблицами и 28 рисунками. Указатель литературы содержит 437 библиографических источников (160 отечественных и 277 иностранных).

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Результаты исследования и их обсуждение.** Проведенный анализ показал, что частота встречаемости заболеваний ШМ в выборке 2620 беременных, диагноз которым был установлен с учетом результатов цитологического исследования, составила 30,3%. Среди выявленных

нозологий лидировали воспалительные болезни ШМ (N72, включая ASCUS), их диагностировали у 27,4% участниц исследования (соответственно 23,7% и 3,7%). Наличие LSIL (N87) было отмечено у 1,6% женщин, HSIL (N87.2) – у 0,9%, другие невоспалительные болезни ШМ (N88) – суммарно у 0,4%.

Полученные данные оказались сопоставимы с результатами исследования, проведенного в Пуэрто-Рико среди женщин, планирующих беременность. Его авторы обнаружили LSIL у 1,3% обследованных, HSIL - у 0,4% (Matsuyama Y. et al., 2022). В то же время установленная частота LSIL/HSIL оказалась значимо ниже в сравнении с данными индийских коллег: LSIL – 6,8%, HSIL – 6,0% (Shaki O. et al., 2018). Интересно, что в ходе 4-летнего исследования, проведенного более 15 лет назад, у 2919 беременных было выявлено всего 33 случая заболеваний ШМ (1,13%), включая хронический цервицит, кондиломы, дисплазии и карциномы *in situ* (Yamazaki T. et al., 2006). Такая динамика подтверждает несомненный вклад медико-социальных факторов в репродуктивное здоровье беременных, что нельзя не учитывать при разработке мер по профилактике РШМ в современных реалиях (Каприн А.Д. и соавт., 2020; Shaki O. et al., 2018).

Частота встречаемости ПВИ в изучаемой когорте составила 26,0%. Это вдвое ниже в сравнении с показателем, представленным польскими коллегами, обнаружившими ВПЧ-инфекцию у 13,0% беременных (Kero K. et al., 2017). Вместе с тем в литературе встречаются и более высокие показатели – так, индийские авторы указывают на наличие ПВИ у 40% беременных (Pandey D. et al., 2019). Интересные данные представили нигерийские исследователи, использовавшие серологический иммуноферментный анализ третьего поколения на наличие антител IgM против ВПЧ. В выборке 93 беременных общая серопревалентность ВПЧ составила 5,38% (Elukunbi A.N. et al., 2019). Метаанализ, посвященный глобальной распространенности ВПЧ среди беременных, охвативший 144 исследования, определил среднюю распространенность положительного теста на ВПЧ из тканей ШМ в период гестации в мире как 30,38% (95% ДИ: 26,88%-33,99%). Соответственно, показатель, полученный в настоящем исследовании, находится на уровне нижней границы 95% ДИ. В российских регионах сведения об инфицированности женского населения ПВИ имеются только среди небеременных, этот показатель варьирует от 9 до 50% (Аттосева Д.И. и соавт., 2021).

Таким образом, установленная частота встречаемости ПВИ в популяции беременных - жительниц московского региона, оказалась сопоставимой по сравнению с мировыми показателями и частотой встречаемости ПВИ среди небеременных женщин России.

Сравнительный анализ в рамках настоящего исследования показал, что частота заболеваний ШМ имеет четкую взаимосвязь с наличием ПВИ: у пациенток с ВПЧ+ она составила 90,2%, в то время как у женщин без ВПЧ этот показатель был в 9,8 раз ниже (9,2%,  $p < 0,001$ ). Различалась и структура: на фоне ВПЧ-инфекции у беременных преобладали воспалительные

болезни ШМ (88,6%), интраэпителиальные поражения составили 10,6%, в том числе LSIL - 6,7%, HSIL - 3,9%. В группе пациенток без ВПЧ доминировали воспалительные болезни ШМ (96,1%,  $p < 0,0001$ ), доля LSIL составила 0,5% ( $p < 0,01$ ), а HSIL не было обнаружено вовсе ( $p = 0,015$ ).

Представляло интерес, насколько эти показатели окажутся сопоставимы с другими описанными популяциями беременных. Так, в исследовании, проведенном в Пуэрто-Рико более 10 лет назад, интраэпителиальные поражения были обнаружены только у 1,7% участниц, в том числе LSIL – у 1,3%, HSIL – у 0,4% (Seda J. et al., 2011). Однако полученные результаты оказались созвучны с данными индийских авторов - 12,8%, в том числе LSIL – 6,8%, HSIL – 6,0% (Verhelst S. et al., 2017). Вместе с тем Jing L. et al. (2022) привели значимо более высокие показатели, полученные на выборке из когорт двух центров, охватившей 151 516 беременных с ВПЧ ВКР. В общей сложности положительный результат теста на ВПЧ ВКР был получен у 157 пациенток (0,1% из числа всех обследованных). Однако, среди них у 78,8% было цитологически подтверждено наличие LSIL, у 12,8% верифицировали HSIL и у одной беременной - РШМ (0,7%).

Таким образом, результаты эпидемиологического этапа исследования показывают, что заболевания ШМ имеют место без малого у трети беременных, и в структуре болезней ШМ преобладают воспалительные. При этом наличие ВПЧ-инфекции определяет и частоту, и структуру болезней ШМ. Концептуальное осмысление данных литературы, а также полученные результаты, подтверждающие описанные ранее взаимосвязи, позволяют констатировать, что современная популяция беременных с превентивных позиций представляет собой группу высокого риска репродуктивных потерь, обусловленных внутриутробной инфекцией, так или иначе ассоциированной с наличием заболеваний ШМ и/или ПВИ.

Обращает на себя внимание, что, по данным углубленного (когортного) исследования, при цитологическом исследовании у беременных с ВПЧ+ значимо чаще имела место воспалительная реакция тканей ШМ (47,3% против 10,8% без ВПЧ,  $p < 0,001$ ). Расчет связи воспаления и ПВИ позволил выявить значимо больший его риск в присутствии ВПЧ (ОР=7,71; 95% ДИ: 4,25–14,0;  $p < 0,001$ ). Отмечена также бóльшая частота атипических изменений ШМ у пациенток с ПВИ по сравнению с неинфицированными (суммарно –  $p = 0,009$ ; для LSIL - 4,4% против 0,7%,  $p = 0,04$ ; для HSIL – 1,7% против отсутствия,  $p = 0,11$ ). Риск заболеваний ШМ у пациенток с ВПЧ+ в сравнении с группой без ВПЧ оказался выше в 10,5 раз (ОР=10,5; 95% ДИ: 9,06–12,18;  $p < 0,0001$ ), для LSIL/HSIL – выше в 17,6 раза (ОР=17,58; 95% ДИ: 2,46–125,76,  $p < 0,0001$ ).

В пользу взаимосвязи персистенции ВПЧ и воспалительных заболеваний ШМ свидетельствует и тот факт, что в среднем каждая участница исследования ранее перенесла не менее двух вагинальных инфекций [2,8 (SD 0,6)], вызванных разными возбудителями, среди которых чаще всего идентифицировали микоплазмы (44,1%) и анаэробную группу бактерий, типичную для БВ (41,7%). Значимо более высокая частота инфекционно-воспалительных

заболеваний в анамнезе была отмечена у женщин с ВПЧ+ и болезнями ШМ по сравнению с теми, у кого ни ВПЧ, ни болезней ШМ не было. Сказанное верно в отношении трихомониаза (34,9% против 11%,  $p = 0,001$ ), хламидийной (43,0% против 19,2%,  $p = 0,002$ ) и микоплазменной (55,8% против 31,5%,  $p = 0,003$ ) инфекций, БВ (66,2% против 11,0%,  $p < 0,001$ ), аэробного вагинита (57,0% против 11,0%,  $p < 0,001$ ) и КВВ (44,2% против 21,9%,  $p = 0,005$ ).

Анализ участия в скрининге РШМ показал, что чаще других (ежегодно или 1 раз в 2 года) посещали гинеколога 83,6% женщин, у которых не было обнаружено ни ВПЧ, ни болезней ШМ. Беременные с ВПЧ+ (с болезнями ШМ и без них) посещали гинеколога по сравнению с группой ВПЧ- значительно реже (менее, чем 1 раз в 3 года), и таких женщин было больше в группе пациенток с ВПЧ+, имевших болезни ШМ, чем в группе их не имевших (67,4% против 46,9%,  $p = 0,008$ ).

На основании многофакторного регрессионного анализа в когорте беременных с ВПЧ+ были выявлены факторы риска заболеваний ШМ. Значимыми явились: коитархе в возрасте до 19 лет (ОР=9,75; 95% ДИ: 4,85-19,60,  $p < 0,001$ ), наличие более 4-х половых партнеров за 3 года (ОР=2,80; 95% ДИ: 1,48-5,29,  $p = 0,0009$ ), возраст старше 35 лет (ОР=2,24; 95% ДИ: 1,03-4,88,  $p = 0,05$ ), отсутствие скрининга (ОР=2,07; 95% ДИ: 1,48-2,98,  $p < 0,001$ ), а также БВ (ОР=1,99; 95% ДИ: 1,40-2,83,  $p < 0,001$ ) и аэробный вагинит (ОР=1,58; 95% ДИ: 1,11-2,25,  $p = 0,01$ ) в анамнезе.

Как видно из данных, представленных в Таблице 1, факторы риска заболеваний ШМ на фоне ПВИ и собственно ПВИ оказались схожи.

Таблица 1 – Медико-социальные факторы риска выявления у беременных папилломавирусной инфекции

Фактор	ОР	95% ДИ	p
Отсутствие скрининга	5,49	2,70-11,17	<0,0001
Не замужем/разведены	3,53	2,21-5,62	<0,0001
Более 4-х половых партнеров за 3 года	2,73	1,23-6,05	0,019
Бактериальный вагиноз в анамнезе	2,37	1,70-3,29	<0,001
Коитархе в возрасте до 19 лет	2,36	1,83-3,05	<0,0001
Употребление алкоголя	2,27	1,28-4,01	0,006
Аэробный вагинит в анамнезе	1,78	1,29-2,44	0,0003
Использование презерватива	1,72	1,26-2,36	<0,0001
Хламидийная инфекция в анамнезе	1,56	1,09-2,21	0,02
Кандидозный вульвовагинит	1,54	1,12-2,13	0,009
Табакокурение	1,52	1,15-2,01	0,003
Микоплазменная инфекция в анамнезе	1,30	1,04-1,62	0,02

Оценка состояния микробиоценоза влагалища показала, что у трети беременных с ВПЧ доля *Lactobacillus spp.* была снижена до менее 80% от ОБМ влагалища (30,8%), у 36,8% – выявлена анаэробная флора, характерная для БВ, у 28,0% были обнаружены *Candida spp.* и у каждой четвертой - микроорганизмы аэробной группы (24,2%). Высокая частота воспалительных

заболеваний ШМ на фоне большого количества и разнообразия микрофлоры может свидетельствовать в пользу их патогенетической роли в формировании интраэпителиальных поражений ШМ. Обращает внимание, что у каждой третьей, помимо ВПЧ, были выявлены и микроорганизмы, характерные для БВ, – *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Prevotella bivia*, *Mobiluncus spp.* и др., что согласуется с данными литературы (Mendling W. et al., 2019) о частоте БВ среди беременных, достигающей 50% (в общей популяции – 32%).

Вместе с тем имеются сведения (Kero K. et al., 2017), что на фоне ВПЧ-инфекции частота БВ среди беременных, как правило, выше, чем у небеременных (53,8% против 15,4%,  $p = 0,007$ ), а частота БВ у небеременных с ВПЧ+ при этом превосходит таковую в группе ВПЧ- (соответственно 15,5% против 3,1%,  $p = 0,001$ ). Иными словами, беременные с ВПЧ+ имеют значимо более высокий риск инфицирования БВ-ассоциированными микроорганизмами. В настоящем исследовании в группе пациенток с ВПЧ+ в сравнении с беременными без ВПЧ он оказался в 3,4 раза выше (ОР=3,41; 95% ДИ: 2,07–5,61,  $p < 0,0001$ ).

При исследовании уровня лактобактерий в вагинальном отделяемом на фоне ПВИ выявлено снижение их пула у трети обследованных (30,8% против 15,5% – у пациенток без ВПЧ,  $p = 0,01$ ), а также определено численное уменьшение концентрации лактобактерий во влагалище [соответственно  $Me = 6,6$  (6,4–7,1)  $lg/10^5$  клеток против  $Me = 9,6$  (6,0–0,2)  $lg/10^5$  клеток в группе без ПВИ,  $p = 0,05$ ]. С помощью логит-регрессионной модели было доказано, что наличие ВПЧ сопряжено со снижением концентрации лактобактерий в отделяемом влагалища ( $\chi^2 = 6,0$ ;  $p = 0,014$ , чувствительность – 89,0%, специфичность – 57,0%). К подобным выводам пришла и группа южноафриканских ученых (Onuwera H. et al., 2019): доминирование отдельных видов *Lactobacillus spp.* в вагинальной микробиоте они наблюдали лишь у 26,4% беременных. Большинство женщин (64,4%) имели разнообразную микробиоту, в которой преобладали бактерии, ассоциированные с БВ. *Gardnerella*, *Sneathia* и *Atopobium* у беременных пациенток с ВПЧ+ по сравнению с беременными без ВПЧ авторы обнаруживали значимо чаще.

Сопоставление полученных результатов с данными других исследователей также подтвердило их схожесть. В своей работе Chen Y. et al. (2019) показали возможное синергическое влияние ВПЧ-инфекции и беременности на микробный состав влагалища, который был более разнообразен по сравнению с небеременными. В некоторых исследованиях авторы высказывают мнение, что изменения микробной структуры влагалища тесно связаны с ПВИ (Tuominen H. et al., 2018) и прогрессированием CIN (Godoy-Vitorino F. et al., 2018). По данным Alvarez K.L. et al. (2017), у пациенток с ПВИ на фоне нарушения биоценоза влагалища интраэпителиальные поражения ШМ встречаются чаще, чем у пациенток без дисбиоза. Вместе с тем интересна точка зрения Romero-Morelos P. et al. (2019). Высокая распространенность ВПЧ была обнаружена ими как в образцах женщин с *Atopobium vaginae* и *Gardnerella vaginalis*, так и в 30% образцов без

бактериальных агентов, то есть не было подтверждено ассоциации указанных микроорганизмов с ВПЧ. БВ-ассоциированные микроорганизмы могут быть частью нормального микробиома ШМ, что предполагает особое, персональное, осмысление их роли как возможных патогенов.

В настоящем исследовании, напротив, была выявлена статистически и диагностически значимая ассоциация между вероятностью развития LSIL/HSIL и концентрацией *Gardnerella vaginalis* в сочетании с другими БВ-ассоциированными бактериями ( $\chi^2=25,2$ ;  $p < 0,001$ ; чувствительность – 92%, специфичность – 90%), а также концентрацией *Atopobium vaginae* ( $\chi^2=8,0$ ;  $p = 0,005$ ; чувствительность – 79%, специфичность – 64%). Эта находка согласуется с парадигмой ферментативной активности микроорганизмов, присутствие которых связывают с повышением риска CIN. Результаты ранних исследований показали интегральный эффект нарушений биотопа влагалища, концентрации H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>,  $\beta$ -глюкуронидазы и нейраминидазы и продемонстрировали их роль в развитии CIN, которая усиливается при инфицировании ВПЧ 16, дополненной аномалиями pH и лейкоцитарной эстеразы при CIN2/3 (Li L. et al., 2015). Кроме того, было обнаружено, что *Gardnerella vaginalis* секретирует нейроминидазу, которая разлагает вагинальную слизь путем отщепления сиаловой кислоты от гликопротеинов, увеличивая риск CIN независимо от инфекции ВПЧ 16, при этом *Gardnerella* и *Prevotella* действуют синергично.

В работе Long T. et al. (2021), которые обследовали 46 255 женщин с ASCUS, LSIL, HSIL, представлено, что 89% женщин с цитологическими отклонениями имели воспалительные процессы. Авторы обнаружили значимую корреляцию между воспалением и увеличением частоты цитологических аномалий (в 12 раз), а также увеличение риска HSIL (в 756 раз) по сравнению с контрольной группой (NILM).

Изучение взаимосвязей между вероятностью развития LSIL/HSIL и концентраций *Candida spp.* и бактериями аэробной группы (*Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* и *Enterobacteriaceae*) не выявило никакой зависимости. Однако Plisko O. et al. (2021) считают, что частота АВ у женщин с заболеваниями ШМ по сравнению с их отсутствием значимо выше (13,6% против 5,9%). В ходе настоящего исследования выявлено, что частота АВ в присутствии ВПЧ составляет 25,4% (без ВПЧ - 13,5%), а риск выявления бактерий аэробной группы при ПВИ выше в 2,8 раза (ОШ=2,77; 95% ДИ: 1,77–4,34,  $p < 0,001$ ).

Весьма важно, что статистически значимой разницы концентрации отдельных возбудителей во влагалище и цервикальном канале в ходе исследования обнаружено не было.

В спектре вирусных типов у беременных с ВПЧ+ выявлены типы ВПЧ ВКР, среди которых преобладали 16 (24,7%) и 18 (19,2%), в меньшей степени – 31 и 51 (соответственно 11,0% и 7,1%). Преобладание в популяции женщин с ПВИ именно типов 16 и 18 констатировано многими исследователями. Так, de Jesus S.P et al. (2018) обнаружили ВПЧ 16 типа в 17,5% образцов, 18 тип – в 7%. В отечественных исследованиях последнего десятилетия также чаще



всего обнаруживали ВПЧ 16 и 18 типов, втором и третье место соответственно занимали 31 и 56 (Роик Е.Е. и соавт., 2014). Данные типы ВПЧ считают наиболее онкогенными, и они являются причиной более чем 70% случаев РШМ и предраковых поражений ШМ (Jing L. et al., 2022).

Наиболее сильная положительная корреляция с *Atopobium vaginae* выявлена для 16, 52 и 56 типов ВПЧ, с *Eubacterium spp.* – для 56 типа. Отрицательная корреляция была установлена в отношении всех указанных выше типов ВПЧ с *Lactobacillus spp.* и *Candida spp.*

Среднюю вирусную нагрузку имели 39,0% пациенток с ВПЧ ВКР, у каждой третьей она была высокой (34,1%) и у каждой пятой – низкой (26,9%) (Таблица 2).

Таблица 2 – Количественные характеристики вирусной нагрузки вирусов папилломы человека

Структура типов ВПЧ	Вирусная нагрузка					
	низкая, n (%)	средняя, n (%)	высокая, n (%)	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Доля женщин с соответствующей вирусной нагрузкой, n (%)						
Всего женщин (n=182)	49 (100)	71 (100)	62 (100)	-		
ДНК ВПЧ А9	15 (30,6)	41 (57,7)	52 (83,9)	0,003	<0,001	0,001
ДНК ВПЧ А7	20 (40,1)	18 (25,4)	7 (11,3)	0,07	<0,001	0,04
ДНК ВПЧ А5А6	14 (29,3)	12 (16,9)	3 (4,8)	0,13	<0,001	0,03
В т. ч. ДНК ВПЧ 16 типа	4 (8,2)	17 (23,9)	34 (54,8)	0,03	<0,001	<0,001
Количественные показатели вирусной нагрузки, lg ВПЧ ВКР/10 <sup>5</sup> кл						
ДНК ВПЧ 16 типа	2,11	5,55	8,30	SD 1,60		
ДНК ВПЧ всех типов (суммарно)	2,92	5,53	7,24	SD 1,44		

Примечание: ДНК ВПЧ А9 – 16, 31, 33, 35, 52, 58 типы; ДНК ВПЧ А7 – 18, 39, 45, 59, 68 типы; ДНК ВПЧ А5А6 – 51, 56 типы

Количественные показатели вирусной нагрузки для всех типов имели среднее значение 5,53 (SD 1,44) lg / 10<sup>5</sup> клеток, при этом наибольшее среднее было выявлено для 16 типа - 5,55 (SD 1,60) lg / 10<sup>5</sup> клеток. Среди пациенток со средней и высокой вирусной нагрузкой преобладала группа ВПЧ ВКР А9 (16, 31, 33, 35, 52, 58 типы) – соответственно 57,7% и 83,9% в отличие от низкой, обнаруженной у 30,6% беременных с данными типами вируса. Для ВПЧ 16 типа структура вирусной нагрузки была представлена следующим образом: низкая – 8,2%, средняя – 23,9%, высокая – 54,8%, с максимальным показателем 8,30 (SD 1,60) lg / 10<sup>5</sup> клеток.

Согласно современной парадигме, высокая вирусная нагрузка ВПЧ ВКР может способствовать прогрессированию CIN и служить маркером тяжелого поражения ШМ (Long W. et al., 2018; Oyervides-Muñoz M.A. et al., 2020). Однако разные типы онкогенных ВПЧ характеризуются различными диапазонами вирусной нагрузки, что согласуется с результатами настоящего исследования.

Интересны данные, полученные в результате оценки интенсивности экспрессии Ki-67 и p16 у беременных с ВПЧ. Известно, что повышение уровня белка p16 совпадает с повышением

экспрессии онкогенной мРНК ВПЧ Е6/Е7 (Wang J.J. et al., 2019). Обнаружено, что в изучаемой когорте онкомаркеры Ki-67 и p16 присутствовали у 39,1% ( $p = 0,02$ ) беременных. При этом с увеличением тяжести SIL возрастала и доля пациенток, образцы которых имели интенсивное окрашивание цитопрепаратов (для Ki-67/p16: с 20% – при NILM, до 100% – при HSIL).

Результаты изучения экспрессии Ki-67/p16 продемонстрировали слабое окрашивание (1+) у 21,7% пациенток и положительное (2+ и 3+) – у 8,8% ( $p = 0,05$ ) – по одному случаю при LSIL (25,0%) и HSIL (100%) соответственно. При нормальной цитологической картине (NILM) наблюдали и отрицательные, и положительные результаты окрашивания на онкомаркеры (80,0% против 20,0%,  $p = 0,003$ ). Положительная реакция у женщин с NILM может указывать на факт ложноотрицательного результата цитологического исследования. Эти данные совпадают с имеющимися в литературе сведениями о возможной частоте ложноотрицательных результатов, достигающей 27%. ИЦХ исследование по сравнению с гистологическим диагнозом имеет чувствительность 95,2%, но специфичность - 32,1% (Nishio H. et al., 2018).

Отметим, что чем выше была тяжесть поражения ШМ, тем выше была и доля пациенток с экспрессией Ki-67/p16: средняя (2+) – у 25,0% пациенток с LSIL и высокая (3+) – у 100% с HSIL. Другие авторы, исследовавшие экспрессию Ki-67 и p16 у беременных, наблюдали ее в менее глубоких слоях плоского эпителия при CIN с существенной вариацией интенсивности окраски, которая была ниже, чем вне беременности. Поэтому принято считать, что корреляция между экспрессией Ki-67/p16 и степенью CIN более выражена у небеременных. По мнению исследователей, данный факт можно объяснить тем, что беременность тормозит образование онкобелков - регуляторов клеточного цикла и тем самым препятствует механизмам канцерогенеза (Ciavattini A. et al., 2017).

В настоящем исследовании была определена зависимость уровней Ki-67/p16 от типов ВПЧ и вирусной нагрузки (Рисунок 2).

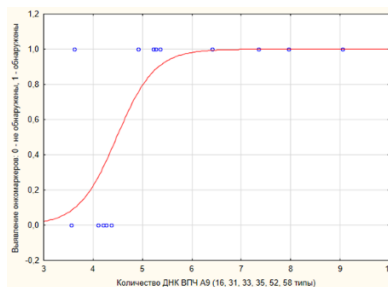


Рисунок 2 — Зависимость уровней экспрессии белков-онкомаркеров Ki-67 и p16 от количества ДНК ВПЧ ВКР А9

Так, для групп ДНК ВПЧ А9 (16, 31, 33, 35, 52, 58 типы) отмечена высокая вирусная нагрузка, составившая 6,13 (SD 1,71)  $\lg/10^5$  кл при экспрессии онкомаркеров ( $p = 0,01$ ) и 4,1 (SD

0,32)  $\lg/10^5$  кл - при их отсутствии. Соответственно для ДНК ВПЧ А7 (18, 39, 45, 59, 67 типы) этот показатель составил 5,46 (SD 1,47) при экспрессии онкомаркеров и 2,8 (SD 0,32)  $\lg/10^5$  кл – при их отсутствии ( $p = 0,001$ ). Статистически значимая ассоциация количества ДНК ВПЧ А9 и экспрессии белков-онкомаркеров была подтверждена с помощью логит-регрессионной модели ( $\chi^2=8,64$ ;  $p=0,003$ ; чувствительность - 100% , специфичность - 89,0%.)

Полученные в ходе исследования результаты оказались созвучны существующим представлениям об усиленной экспрессии p16, напрямую связанной с активностью ВПЧ ВКР. Так, в 10% образцов нормальных тканей ШМ было обнаружено положительное окрашивание на p16, тогда как избыточная экспрессия этого белка наблюдалась в 90% образцов с CIN2-3 или РШМ. Li Y. et al. (2019) считают, что сочетание двух оценок – вирусной нагрузки ДНК ВПЧ и интенсивности окрашивания Ki-67/p16 может повысить чувствительность диагностики и с большей вероятностью предсказать исход CIN2 у пациенток с инфекцией ВПЧ 16 и/или 58 типов.

Сегодня ученые все чаще обращают внимание на то, что геном хозяина отвечает на инфекцию ВПЧ изменением экспрессии генов различных сигнальных путей (Joseph L. et al., 2019). Проведенное исследование экспрессии генов *VEGFA*, *TGF-b*, *BCL-2*, *BAG1* и *BAX* позволило выявить ее изменения в ответ на присутствие некоторых типов ВПЧ у беременных (Таблица 3).

Таблица 3 — Медианные значения уровней нормализованной экспрессии генов у беременных, инфицированных ВПЧ в зависимости от типа вируса,  $\lg/10^5$  клеток

Тип ВПЧ	<i>VEGF-A</i>	<i>TGF-b</i>	<i>BCL-2</i>	<i>BAG1</i>	<i>BAX</i>
16	5,48*	31,27 *	0,17 *	1,48 *	0,09
31	3,36	11,58	0,04	1,62 *	0,11
33	3,25	23,43 *	0,11	1,27	0,01
35	4,59	8,48	0	1,37 *	0,14
39	5,79 *	19,95 *	0,02	1	0,16
51	5,27	8,19	0,01	0,41	0,15
52	2,32	12,27	0,12 *	0,85	0,06
56	3,58	13,3	0,05	0,83	0,16
58	5,04 *	8,77	0,21 *	1,98 *	0,08
59	1,98	25,55 *	0,06	1,06	0,08
67	2,21	17,19	0,09	1,59 *	0,17
Контроль	4,46	15,51	0,06	0,99	0,08

Примечание: \*  $p < 0,05$  по сравнению с показателями контроля

Так, для 16, 39 и 58 типов ВПЧ экспрессия гена *VEGF-A* была статистически значимо выше по сравнению с контролем и составляла более 5  $\lg/10^5$  клеток, причем это явление было обнаружено и при LSIL, и при HSIL. *VEGF-A* – главный регулятор индукции ангиогенеза, пролиферации и роста эндотелиальных клеток, который является ключевым в опухолевом

процессе. Избыточная экспрессия/регуляция *VEGF-A* может свидетельствовать о плохом прогнозе CIN, ее прогрессии и развитии в дальнейшем РШМ (Rahmani A.H. et al., 2018).

В результате проведенного исследования установлено, что в присутствии 16, 33, 39 и 59 типов ВПЧ при HSIL (в отличие от LSIL и отсутствия поражений ШМ) уровень экспрессии гена *TGF- $\beta$*  в 1,5-2 раза выше, причем максимально это выражено для 16 типа – 31,3 против 15,5 lg/10<sup>5</sup> клеток в контроле ( $p < 0,05$ ). *TGF- $\beta$*  относится к группе цитокинов и контролирует пролиферацию и клеточную дифференцировку. Нарушение сигнального пути *TGF- $\beta$  / Smad* связано с дефектным ростом клеток, может способствовать прогрессированию дисплазии ШМ и нередко коррелирует с наличием злокачественного опухолевого образования. Smad – основной передатчик сигналов для рецепторов суперсемейства *TGF- $\beta$* , которые критически важны для регуляции развития и роста клеток. Кроме того, ученые открыли феномен потери чувствительности к нему неопластических клеток, что является частым и характерным изменением при прогрессировании от HSIL до РШМ (Chen J. et al., 2019).

В настоящем исследовании установлено, что в присутствии ВПЧ типов 16, 52 и 58 экспрессия гена *BCL-2* была вдвое выше контрольных значений при HSIL, причем при других заболеваниях ШМ она не отличалась от референсных. *BCL-2* – один из важных белков, который блокирует запрограммированную клеточную гибель. Кроме того, повышенная экспрессия гена *BCL-2* способствует индукции генетической нестабильности в диспластических эпителиальных клетках и развитию инвазивной карциномы (Joseph L., Srinivasan K. K., 2019).

Для наибольшего количества ВПЧ типов (16, 31, 35, 58, 87) была характерна сверхэкспрессия гена *BAG-1*, который, являясь многофункциональным белком, влияет на функции других клеточных белков, вступая с ними во взаимодействие. Он препятствует программируемой гибели клеток, путем связывания с рецепторами факторов роста на поверхности клетки. *BAG-1* также связывается и модулирует функции *BCL-2* и белков теплового шока. Повышенная экспрессия этого белка обнаружена в различных линиях опухолевых клеток и раковых тканях, и ее оценка может оказаться полезной для дифференциальной диагностики между LSIL и HSIL/SCC. В ходе исследования установлено, что в образцах с HSIL экспрессия *BAG-1* была в 1,6 раза выше по сравнению с контролем (1,54 lg/10<sup>5</sup> кл против 0,99 lg/10<sup>5</sup> кл,  $p < 0,05$ ), в 1,8 раза выше по сравнению с образцами без HSIL (1,54 против 0,87 lg/10<sup>5</sup> кл,  $p < 0,05$ ), а также значимо выше по сравнению с LSIL (соответственно 1,54 против 1,08 lg/10<sup>5</sup> кл,  $p < 0,05$ ).

*BAX* – член семейства генов *BCL-2* и, в отличие от других генов, с помощью белка-супрессора опухолей p53 он действует как активатор апоптоза. Принято считать, что повышенная экспрессия гена *BAX* ассоциируется со снижением риска онкотрансформации, однако в данном исследовании ее показатели соответствовали контрольным значениям (при LSIL – 0,10 lg/10<sup>5</sup> кл, при HSIL – 0,08 lg/10<sup>5</sup> кл, в контроле – 0,99 lg/10<sup>5</sup> кл,  $p > 0,05$ ).

Следует также отметить, что при LSIL повышалась экспрессия только гена *VEGF-A*, тогда как при HSIL – всех генов (кроме *BAX*).

Таким образом, в присутствии некоторых типов ВПЧ ВКР подтверждено повышение экспрессии генов, ответственных за пролиферацию и торможение апоптоза. Однако степень влияния каждого из них на процесс прогрессии поражений ШМ, равно как и значение совокупных эффектов до конца неясно. Дальнейшие исследования взаимосвязи между ВПЧ, экспрессией генов и прогрессией SIL позволят точнее прогнозировать риск РШМ у беременных.

В литературе нет единого мнения относительно сосуществования вирусной микст-инфекции и биотопа влагалища, а также их влияния друг на друга. В ходе исследования установлено, что при сочетании ВПЧ и ВПГ бактериальная картина биоценоза изменяется незначительно, и, судя по содержанию отдельных возбудителей инфекций, для персистирующей инфекции ВПЧ+ВПГ характерно лишь снижение пула УПМ, не влияющей на развитие дисбиоза. Содержание лактобактерий, факультативно-анаэробной и аэробной групп бактерий статистически значимо не различалось в группах с ВПГ и без него ( $p > 0,05$ ).

Интересно, что выделение большинства ВПЧ ВКР в этой группе (типов 31, 33, 39, 56 и 58) оказалось ниже, равно как и экспрессия генов *VEGFA* и *TGF-b*, а также *BCL-2* ( $p < 0,05$ ). Однако, значения последнего все же оставались выше по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ). Установлено, что совместное носительство ВПЧ и ВПГ значимо снижает экспрессию генов *VEGFA*, *TGF-b*, в том числе в сравнении с показателями женщин без вирусов. Однако, если на фоне ВПЧ ВКР 16, 33 типов было отмечено повышение экспрессии гена *TGF-b*, то одновременное носительство ВПЧ и ВПГ статистически значимо снижало этот уровень, как против показателя у лиц только с ВПЧ, так и против контроля ( $p < 0,05$ ). Также одновременное носительство вирусов двух видов снижало экспрессию гена *VEGF-A* по сравнению как с пациентками только с ВПЧ, так и с контролем. На уровень нормализованной экспрессии остальных исследованных генов одновременное носительство вирусов ВПЧ и ВПГ не влияло.

Анализ результатов выполненных кольпоскопических исследований у беременных позволило выделить у них ряд особенностей кольпоскопических картин, таких как большое количество слизи, затрудняющее визуализацию, усиление васкуляризации эпителия и стромы, увеличение объема ШМ и зияние цервикального канала, особенно у многорожавших, а также эверсия ЦК, более присущая первобеременным. Поражения ШМ, характерные для LSIL и HSIL, обычно имели те же признаки, что и у небеременных женщин. У пациенток с ВПЧ кольпоскопические картины, типичные для воспалительных болезней ШМ, встречались чаще, чем у женщин без ВПЧ (80,2% против 28,9%,  $p < 0,0001$ ). Отмечено, что выявляемость LSIL при цитологическом исследовании была значимо ниже, чем при кольпоскопии (соответственно 2,8% против 14,3%,  $p = 0,0002$ ), но для HSIL она оказалась сопоставимой (1,7% против 5,0%,  $p = 0,14$ ).

Трудности интерпретации кольпоскопических картин во многом обусловлены изменениями со стороны ШМ, связанными с гормональными влияниями в период беременности. Так, децидуальные изменения ШМ бывает трудно отличить от HSIL и рака (Рисунок 3).

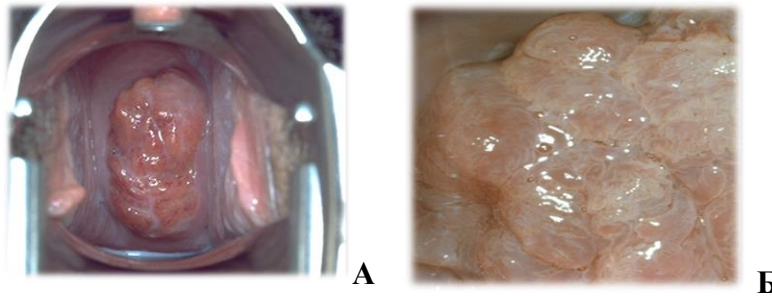


Рисунок 3 — Кольпофотографии, увеличение x7,5 и x15. Пациентка А., 27 лет. Беременность 16 недель. Нормальная кольпоскопическая картина. Децидуоз

На кольпофотографиях А и Б (Рисунок 4) виден децидуоз ШМ в виде грубых изменений рельефа поверхности, имеющих желто-белую окраску, внешне напоминающих атипичные изменения. Однако децидуоз при беременности является нормой, что в данном наблюдении подтвердил результат цитологического исследования – отсутствие изменений. В отдельных случаях воспалительная реакция при обработке ШМ уксусной кислотой способствует усилению реакции эпителия на ее воздействие с образованием плотного ацетобелого пласта эпителия с четкой границей, который может имитировать поражение 2 степени с участками некротизированного эпителия (Рисунок 4А). При пробе Шиллера (Рисунок 4Б) визуализировали неравномерное окрашивание. Цитологическое исследование подтвердило наличие воспаления.

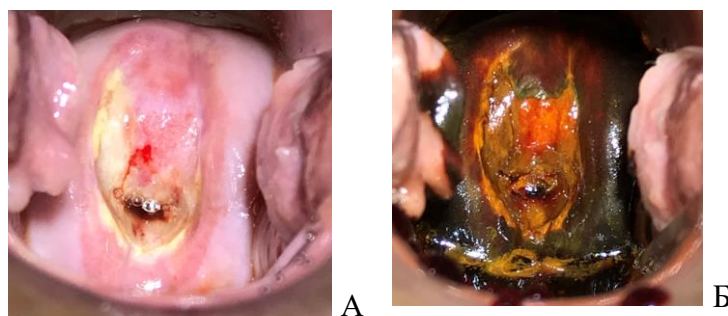


Рисунок 4 – Кольпофотографии. Пациентка Н., 25 лет. Беременность 18 недель. Аномальная зона трансформации 2 типа 1 степени (участок плотного ацетобелого эпителия с 5 до 11 ч. условного циферблата)

Будучи физиологическим состоянием, беременность тем не менее сопровождается изменениями психологического статуса будущей матери. Для этого периода жизни женщины характерны эмоциональная лабильность, раздражительность, повышенная чувствительность,

зачастую неадекватная самооценка (Порсохонова Д.Ф. и соавт., 2016). В публикациях последних лет отмечается, что выявление ВПЧ может восприниматься как жизненный стресс, который требует психологической адаптации к «жизни с вирусом» (Nick N. et al., 2021). Полянская И.Б. и соавт. (2020) отмечают, что 71–95% ВПЧ-положительных женщин испытывают тревогу по поводу возможного заболевания РШМ и нарушения фертильности в будущем.

В ходе настоящего исследования установлено, что пациентки с ВПЧ+ были значимо более тревожными: личностную тревожность высокого уровня у них регистрировали в 2 раза чаще (44,5% против 22,9% без ВПЧ,  $p < 0,001$ ). В то же время у беременных с ВПЧ в 2,7 раз чаще имела место ситуативная тревожность высокого уровня (соответственно 50,5% против 18,9%,  $p < 0,001$ ). Выявлена зависимость психологического статуса от паритета - у первобеременных на фоне ВПЧ уровни личностной и ситуативной тревожности оказались значимо выше, чем у повторнобеременных (соответственно 74,6% против 27,6% и 55,2% против 35,6%,  $p = 0,029$ ).

Полученные данные свидетельствуют о том, что положительный результат тестирования на ВПЧ, о котором женщина узнала во время беременности, может иметь неблагоприятное психологическое воздействие на течение гестации вследствие повышенной тревожности и дистресса, связанных с беспокойством/страхом возникновения РШМ (ОШ=2,15; 95% ДИ: 1,28–3,62,  $p = 0,004$ ), либо с опасениями неблагоприятного исхода беременности (ОШ=3,14; 95% ДИ: 1,94–5,08,  $p < 0,001$ ), что совпадает с данными других исследователей (Qaderi K. et al., 2021).

Некоторые авторы утверждают, что стресс и повышенная тревожность может оказать существенное влияние на прогрессирование болезней ШМ, вызванных ВПЧ за счет воздействия гормонов стресса, стимулирующих экспрессию вирусных онкогенов, и локального клеточно-опосредованного иммунного ответа, сопровождающегося сдвигом в сторону Th2-ответа (Lugović-Mihić L. et al., 2021). Другие исследователи отмечают, что высокая тревожность повышает риск невынашивания беременности (ОШ=1,91; 95% ДИ: 1,50–2,44) (Wang Y. et al., 2021) и ПвР (ОШ=3,55; 95% ДИ: 1,62–7,82) (Aldunate M. et al., 2015). Поэтому беременные женщины с положительным тестом на ВПЧ и высокими показателями тревожности нуждаются в поддержке специалиста и целенаправленной коррекции их психологического состояния.

Анализ данных катамнеза у 19 пациенток из 20 родивших и имевших поражения ШМ различной степени тяжести во время беременности, показал, что полная редукция интраэпителиальных поражений (до NILM) произошла у 47,4% пациенток (Таблица 4), уменьшение степени поражения до меньшей – у 26,3% и у 26,3% поражения после родов сохранялись без изменений. В этой группе не наблюдали прогрессии атипических изменений ШМ после родов, а также не было выявлено тяжелых поражений ШМ (CIN3) по данным цитологического исследования в динамике после родов. Установлено, что полная редукция поражений ШМ происходит только при LSIL и при исходном выявлении преимущественно не-

Таблица 4 — Динамика результатов цитологического исследования и вирусной нагрузки пациенток после родов (n=19)

Цитологическое исследование		Тип ВПЧ и вирусная нагрузка, lg / 10 <sup>5</sup> клеток		Динамика вирусной нагрузки
В период беременности	После родов	В период беременности	После родов	
Редукция поражений				
LSIL	NILM	16–4,1	16–4,0	снижение
LSIL	NILM	16–5,5	16–2,5	снижение
LSIL	NILM	51–5,0 56–4,1	отсутствует отсутствует	элиминация элиминация
LSIL	NILM	16–3,1	отсутствует	элиминация
LSIL	NILM	31–4,2	отсутствует	элиминация
ASCUS	NILM	52–3,1	отсутствует	элиминация
ASCUS	NILM	16–6,3	16–6,3	без динамики
ASCUS	NILM	33–4,5 52–5,3	отсутствует 52–0,6	элиминация снижение
ASCUS	NILM	16–5,6 52–6,0	отсутствует 52–3,1	элиминация снижение
Снижение степени поражения				
HSIL	LSIL	16–6,9 31–5,4	16–5,9 отсутствует	снижение элиминация
HSIL	LSIL	16–7,1	16–5,1	снижение
LSIL	ASCUS	16–7,3	16–5,3	снижение
LSIL	ASCUS	16–6,0	16–3,7	снижение
LSIL	ASCUS	52–5,3	отсутствует	элиминация
Без динамики				
HSIL	HSIL	16–7,6	16–6,6	снижение
LSIL	LSIL	16–6,3	отсутствует	элиминация
		31–6,2 45–6,3	31–4,9 45–5,2	снижение снижение
LSIL	LSIL	31–7,9	31–4,4	снижение
		39–6,2	39–3,8	снижение
ASCUS	ASCUS	16–3,5	отсутствует	элиминация
ASCUS	ASCUS	16–3,0	16–5,0	повышение
		31–4,6	отсутствует	элиминация

16 типов ВПЧ, в случаях их элиминации после родов либо при снижении вирусной нагрузки 16 типа в среднем до 3,8 (SD 1,0) lg / 10<sup>5</sup> кл. Снижение степени выраженности HSIL до LSIL происходит при уменьшении вирусной нагрузки ВПЧ 16 типа ниже 6,0 lg / 10<sup>5</sup> кл., в среднем – до 5,5 (SD 0,40) lg / 10<sup>5</sup> кл.

Полученные результаты оказались сопоставимы с данными Suchonska V. et al. (2020), наблюдавшими регресс у 47,1% обследованных. По мнению других авторов, диапазон регресса LSIL в течение 2 лет достигает 90% (Luttmer R. et al., 2016; Hong D.K. et al., 2019). Есть сведения, что общая частота регрессии HSIL составляет 70% вне зависимости от способа родоразрешения.



Особая когорта пациенток с ПВИ была сформирована из 127 женщин с рецидивирующим течением дисбиоза влагалища с преобладанием пула УПМ. Исследователи, изучающие взаимное влияние ВПЧ, дисбиоза и беременности, чаще прочих вопросов ставили следующий: может ли быть ВПЧ предиктором невынашивания или недонашивания беременности? Результаты анализа сопряженности между исходами беременности (СВ и ПвР) и выявленными в настоящем исследовании факторами риска преждевременного завершения беременности представлены в Таблицах 5, 6.

Таблица 5 — Результаты анализа сопряженности самопроизвольного выкидыша в сроки гестации 13 недель – 21 неделя 6 дней с параметрами анамнеза и текущей беременности

Параметры/факторы риска	$\chi^2$	p	V-коэффициент Крамера	Характеристика связи
Анамнез				
ПвР	4,74	0,03	0,658	Сильная
СВ	10,94	0,01	0,311	Слабая
Рецидивирующий дисбиоз	29,54	0,0001	0,511	Сильная
До наступления настоящей беременности				
LSIL и HSIL	31,44	0,0001	0,528	Сильная
После лечения рецидивирующего дисбиоза				
Отсутствие эффекта от лечения дисбиоза	31,17	0,0001	0,525	Сильная
Через 3 месяца после лечения рецидивирующего дисбиоза				
Рецидив дисбиоза в период данной гестации (БВ + АВ)	27,22	0,0001	0,525	Сильная
Рецидив БВ	7,68	0,02	0,491	Средняя

Таблица 6 — Результаты анализа сопряженности ПР (ранее 37 недели беременности) с параметрами анамнеза и результатами лечения рецидивирующего дисбиоза влагалища

Параметры/факторы риска	$\chi^2$	p	TK <sub>корр</sub>	Характеристика связи
Анамнез				
ПвР	63,76	0,0001	0,751	Сильная
СВ	80,73	0,0001	0,488	Средняя
Рецидивирующий дисбиоз	12,9	0,04	0,338	Слабая
После лечения рецидивирующего дисбиоза				
Отсутствие эффекта от лечения	118,79	0,0001	0,725	Сильная
Через 3 месяца после лечения рецидивирующего дисбиоза				
Рецидив дисбиоза (БВ + АВ) в период данной гестации	63,76	0,0001	0,434	Средняя
ASCUS	73,22	0,0001	0,465	Средняя

Примечание: TK<sub>корр</sub> – тетракорический коэффициент корреляции

Полученные данные оказались созвучны современным представлениям о повышении риска ПвР у пациенток с БВ при наличии ПвР в анамнезе (Kahwati L.C. et al., 2020).

Таким образом, существующая парадигма определяет необходимость коррекции дисбиоза (Tomás M. et al., 2020; Jayaram M., Mohan M. K., Konje J., 2020). Этому был посвящен следующий этап исследования – сравнение двух схем коррекции рецидивирующего БВ. Установлено, что обе схемы лечения – антимикробное средство в III (1) группе и антисептик с последующим введением пробиотика в III (2) – дали положительный результат. Клинически у пациенток наблюдали исчезновение жалоб и нормализация объективных данных, отсутствие УПМ в диагностически значимых титрах (соответственно 82,1% против 91,5%,  $p = 0,33$ ), то есть эффективность применявшихся схем лечения была сопоставима. У 25,6% женщин, не применявших пробиотическое средство, и у 74,5% пациенток, применявших его, присутствовали *Lactobacillus spp.* в количестве более чем  $10^8$  ГЭ/мл ( $p < 0,0001$ ).

Особое значение в ходе клинического этапа исследования имела исходная оценка микробиоты влагалища и выявление спектра УПМ. Установлено, что наличие онкогенных типов ВПЧ и рецидивов дисбиоза у будущей матери ассоциировано с повышением частоты преждевременного завершения беременности. Так, суммарно у 88 беременных с рецидивирующим дисбиозом влагалища СВ в сроках гестации до 21 недели и 6 дней произошел у 5,7%, ПвР в сроках 22-36 нед были зарегистрированы у 15,9% (всего – 19,6%, в контрольной группе - 2,5%,  $p < 0,001$ ). Вместе с тем у 30,1% этих пациенток был обнаружен 16 тип ВПЧ, что что значимо выше по сравнению с беременными в общей популяции. Полученные данные корреспондируются с исследованиями других авторов, указавших на частоту выявления этого типа ВПЧ у 27% беременных (Chen J. et al., 2019; Farsimadan M. et al., 2021).

По данным микроскопии мазков и результатов теста «Фемофлор 16» анаэробные бактерии в обеих группах были обнаружены в сопоставимых количествах (соответственно 35,9% и 34,0%,  $p = 0,96$ ). Сочетание анаэробных и аэробных микроорганизмов выявляли у 33,3% в III (1) группе и у 55,3% пациенток – в III (2) ( $p = 0,07$ ). Различными были доли женщин, у которых анаэробные бактерии во влагалищном отделяемом сочетались с грибами: в III (1) группе – 30,8%, в III (2) – 10,6% ( $p = 0,04$ ). Таким образом, сочетанная инфекция преобладала в обеих группах (соответственно 65,8% и 59,5%, суммарно – 62,6%), что характерно для дисбиоза влагалища на фоне ВПЧ и вне беременности: по данным Kero K. et al. (2017) - 57,4%.

Присутствие *Lactobacillus spp.* во влагалище влияет на состав микрофлоры и уменьшение их количества считается важным предиктором в последующем развитии БВ. До лечения у двух третей беременных *Lactobacillus spp.* в содержимом влагалища отсутствовали.

По результатам цитологического исследования мазков ШМ отмечено наличие воспалительного процесса у 35,9% и 34,0% пациенток сравниваемых групп ( $p = 0,96$ ). Kero K. et

al. (2017) также обращают внимание на то, что в присутствии ВПЧ у женщин обнаруживается значительно больше лейкоцитов в мазке по Папаниколау, чем при его отсутствии, и считают, что дисбиоз является фактором риска изменений эпителия ШМ при ПВИ, что совпадает с полученными результатами. Так, эпителиальные изменения типа ASCUS встречались в этой когорте у 12,8%, LSIL – у 11,6%, HSIL – у 1,1%.

Через 3 мес после лечения выполненный лабораторный контроль у части пациенток выявил присутствие анаэробно-аэробной флоры [соответственно в III (1) группе - 38,5% против 5,1% по сравнению с результатами непосредственно после лечения,  $p = 0,001$ ; в III (2) группе - 14,9% против 2,1%,  $p = 0,07$ ; межгрупповые различия –  $p = 0,03$ ]. С учетом клинической картины и лабораторных данных ситуация была расценена как рецидив, риск которого у пациенток, леченных клиндамицином, оказался в 2,6 раза выше, чем у получавших деквалиния хлорид (ОШ=2,6; 95% ДИ: 1,17-5,69,  $p = 0,03$ ). Обращает на себя внимание преобладание соответственно у 20,5% и 8,5% пациенток БВ в сочетании с аэробными микроорганизмами ( $p = 0,19$ ). *Lactobacillus spp.* в количестве более 80% от ОБМ образца через 3 мес после лечения определяли соответственно у 51,3% и 83,0% пациенток сравниваемых групп ( $p = 0,004$ ). *Candida albicans* в обеих группах после лечения отсутствовали.

Интересно, что после проведенного курса терапии и купирования воспалительной реакции была зафиксирована редукция эпителиальных изменений неясного значения, при этом доля пациенток с ASCUS в группе III (1) составила 4,9% (до лечения - 12,2%), а в III (2) – соответственно 4,3% и 12,8%, без межгрупповых различий ( $p = 0,71$ ). Вместе с тем доля пациенток с LSIL не изменилась ни сразу после лечения, ни через 3 мес наблюдения, и в динамике оставалась стабильной (соответственно 9,8% и 10,6%,  $p = 0,77$ ). У одной пациентки из III (2) группы зафиксирована редукция HSIL.

Таким образом, частота выздоровления после терапии дисбиоза в обеих группах была сопоставимой, однако рецидивы в группе, получавшей только антимикробный препарат, имели место в 2 раза чаще. В структуре микробиоты влагалища при рецидивах преобладает БВ в сочетании с аэробными микроорганизмами. Несомненно, что доминирование лактобактерий должно служить критерием результата снижения риска рецидива при назначении повторного обследования после лечения с целью мониторинга его эффективности. Успешность двухэтапной терапии дисбиоза влагалища была продемонстрирована в отечественных исследованиях БИОС и БИОС 2, проведенных в когортах небеременных женщин (Радзинский В.Е. и соавт., 2011; Подзолкова Н.М. и соавт., 2020). Эффективность комбинированных схем лечения у беременных женщин с ВПЧ+ ранее не изучалась.

Положение об отсутствии влияния терапии дисбиоза влагалища на продолжительность гестации в настоящем исследовании не подтвердилось. Так, СВ в сроке до 21 недели 6 дней был

отмечен соответственно у 7,3% и 4,3% ( $p = 0,88$ ) пациенток групп III (1) и III (2). Зависимости от вида лечения установлено не было (в контроле - 2,5%; соответственно  $p = 0,70$  и  $p = 0,57$ ). Суммарный риск преждевременного завершения беременности после лечения оказался сопоставим с контролем (для СВ - ОШ=2,27; 95% ДИ: 0,27-18,83,  $p = 0,74$ ; для ПвР - ОР=7,38; 95% ДИ: 0,94–21,79,  $p = 0,06$ ), что свидетельствует о положительном влиянии коррекции биоценоза влагалища на риск потери беременности в сроках гестации 18-36 недель.

Полученные результаты совпадают с мнением ряда авторов о положительном влиянии лечения БВ на риск преждевременного завершения беременности. Так, в систематическом обзоре Kahwati L.C. et al. (2020) представлены две работы, в которых описано лечение клиндамицином и сообщается о статистически значимом снижении частоты ПвР при лечении БВ по сравнению с контролем (плацебо) – 4,0% против 10,0% ( $p < 0,03$ ) и 5,3% против 15,8%, соответственно с процентной разницей 10,4 (95% ДИ: 5,0-15,8,  $p = 0,0003$ ).

На основании результатов выполненного исследования была сформулирована клинко-патогенетическая концепция рисков, ассоциированных с заболеваниями ШМ и ВПЧ-инфекцией у беременных. С целью получения инструмента прогноза персонального риска выявления ПВИ у беременных с помощью метода бинарной логистической регрессии была построена математическая Модель 1. В нее вошли 7 независимых предикторов, совокупность которых в большей степени влияла на риски выявления ВПЧ. Уравнение имело вид:  $P = 1 / (1 + e^{-z})$ , где

$$z = - 41,5 + 4,18X_{\text{МИК}} + 2,85X_{\text{АЭ}} + 2,95X_{\text{ВВК}} + 4,23X_{\text{КУР}} + 3,22X_{\text{АЛК}} - 2,62X_{\text{НПЖ}} + 3,95X_{\text{КПП}}$$

где  $P$  - вероятность выявления ПВИ;

$X_{\text{МИК}}$  - микоплазменная инфекция в анамнезе (0 - отсутствие; 1 - наличие);

$X_{\text{АЭ}}$  - аэробный вагинит в анамнезе (0 - отсутствие; 1 - наличие);

$X_{\text{ВВК}}$  - вульвовагинальный кандидоз (0 - отсутствие; 1 - наличие);

$X_{\text{КУР}}$  – практика табакокурения (0 - некурящие; 1 - курящие);

$X_{\text{АЛК}}$  - употребление алкоголя (0 - отсутствие; 1 - наличие);

$X_{\text{НПЖ}}$  - коитархе в возрасте до 19 лет, годы

$X_{\text{КПП}}$  – смена более 4-х половых партнеров за 3 года (0 - отсутствие; 1 - наличие).

Пороговое значение логистической функции  $P$  определил ROC - анализ (Рисунок 5). Полученная Модель 1 оказалась статистически значимой ( $p < 0,001$ ) и определяла 87,9% дисперсии вероятности обнаружения ВПЧ. Площадь под ROC-кривой, соответствующая взаимосвязи прогноза выявления ВПЧ и значения логистической регрессионной функции, составила  $0,99 \pm 0,01$  (95% ДИ: 0,9-1). Пороговое значение функции  $P$  в точке cut-off оказалось равным 0,603, то есть значения функции, равные или превышающие его, соответствуют риску обнаружения ВПЧ. Чувствительность модели составила 98,8%, специфичность - 93,5%, диагностическая эффективность – 72,3%.

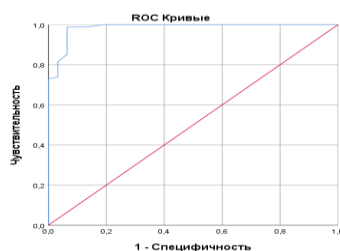


Рисунок 5 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности выявления ВПЧ-инфекции от значения логистической функции Р (Модель 1)

Прикладное значение полученного инструмента прогноза может оказаться весьма перспективным, поскольку используемые в Модели 1 предикторы потенциально информативны уже на этапе прекоцепции. Это особенно важно для женщин возрастной группы моложе 30 лет, не попадающих в охват цитологическим скринингом.

С учетом снижения диагностической значимости рутинных методов исследования в период беременности весьма значим вопрос выделения контингента риска обнаружения аномальных цитологических картин. Для этого была построена прогностическая Модель 2, с использованием 4 независимых анамнестических предикторов. Уравнение имело вид:

$$P = 1 / (1 + e^{-Z}), \text{ где } Z = -2,3 + 1,79X_{АЭ} + 2,01X_{БВ} + 1,43X_{ВОЗ} + 1,02X_{КПП},$$

где Р - вероятность обнаружения аномальных цитологических картин,

$X_{АЭ}$  - аэробный вагинит в анамнезе (0 - отсутствие; 1 - наличие);

$X_{БВ}$  - бактериальный вагиноз в анамнезе (0 - отсутствие; 1 - наличие);

$X_{ВОЗ}$  - возраст старше 35 лет (0 - отсутствие; 1 - наличие);

$X_{КПП}$  - более 4-х половых партнеров за 3 года (0 - отсутствие; 1 - наличие).

Пороговое значение логистической функции Р определил ROC - анализ (Рисунок 6).

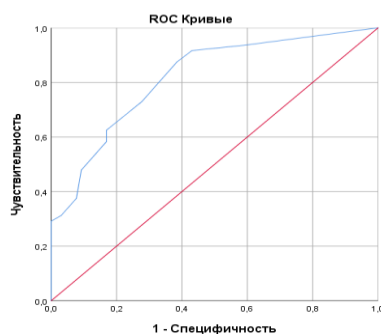


Рисунок 6 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности обнаружения аномальных цитологических картин от значения логистической функции Р (Модель 2)

Полученная регрессионная Модель 2 была статистически значимой ( $p < 0,001$ ) и определяла 41,2% дисперсии вероятности выявления аномальных цитологических картин. Площадь под

ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза их обнаружения и значения логистической регрессионной функции, составила  $0,82 \pm 0,04$  (95% ДИ: 0,74-0,9), пороговое значение функции P в точке cut-off - 0,403. Значения функции, равные или превышающие его, соответствовали наличию риска выявления аномальных цитологических картин. Чувствительность модели составила 72,9%, специфичность - 72,3%, диагностическая эффективность - 74,3%.

Наконец, третьим вопросом, требовавшим своего решения, оставался поиск технологии выделения контингента риска преждевременного завершения беременности при наличии заболеваний ШМ и/или ВПЧ-инфекции. Для этого была разработана прогностическая Модель 3. Были определены 3 предиктора, позволивших построить уравнение  $P = 1 / (1 + e^{-Z})$ , где

$$Z = -3,74 + 2,94 X_{\text{ВЫК}} + 1,7 X_{\text{БВ+АВр}} + 2,44 X_{\text{БВ+Авл}},$$

где P – вероятность преждевременного завершения беременности;

$X_{\text{ВЫК}}$  - самопроизвольный выкидыши в анамнезе (0 - отсутствие; 1 - наличие);

$X_{\text{БВ+АВр}}$  - рецидивирующий дисбиоз влагалища в анамнезе (0 - отсутствие; 1 - наличие);

$X_{\text{БВ+Авл}}$  - дисбиоз во влагалище после лечения (0 - отсутствие; 1 - наличие).

Пороговое значение логистической функции P определил ROC-анализ (Рисунок 8).

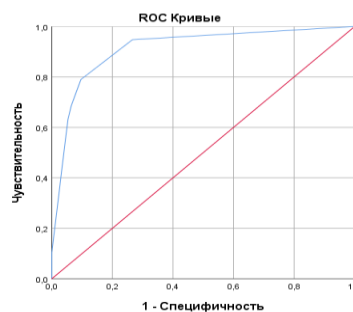


Рисунок 8 – ROC-кривая, характеризующая зависимость риска преждевременного завершения беременности от значения логистической функции P (Модель 3)

Полученная Модель 3 оказалась статистически значимой ( $p < 0,001$ ) и определяла 55,4% дисперсии вероятности риска преждевременного завершения беременности в сроках 18-36 недель. Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза риска и значения логистической регрессионной функции, составила  $0,91 \pm 0,04$  (95% ДИ: 0,8-1,0), пороговое значение функции P в точке cut-off - 0,212. Значения функции, равные или превышающие его, соответствовали наличию риска преждевременного завершения текущей гестации (чувствительность - 78,9%, специфичность - 90,4%, диагностическая эффективность - 89,4%).

С учетом полученных инструментов прогноза, удобных для использования на практике, был разработан алгоритм ведения беременных в контексте минимизации рисков, ассоциированных с заболеваниями ШМ и ВПЧ-инфекцией (Рисунок 9).

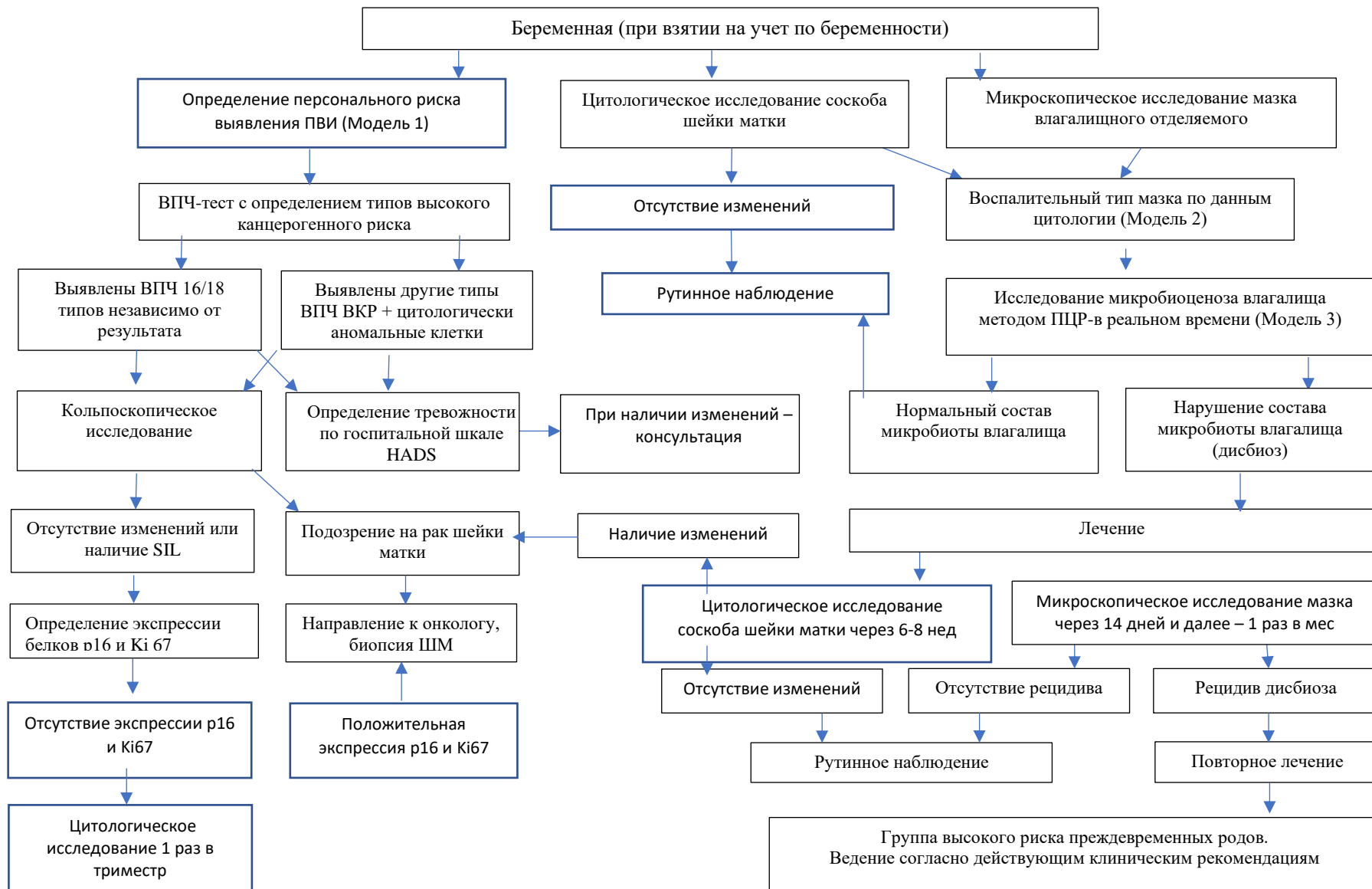


Рисунок 9 — Алгоритм ведения беременных с учетом рисков, ассоциированных с заболеваниями шейки матки и ВПЧ-инфекцией

Предложенная модификация рутинной тактики ведения беременных основана на полученных в ходе исследования данных о влиянии ВПЧ-инфекции на частоту и структуру заболеваний ШМ, большинство из которых – воспалительные, а также на доказанную взаимосвязь наличия ПВИ, развития и рецидивов дисбиоза влагалища, в том числе вагинальных инфекций, что требует комплексной диагностики болезней ШМ, включая CIN, мониторинга нарушений микробиоценоза влагалища, оценки рисков СВ и ПвР. Используемые в алгоритме прогностические модели позволяют стратифицировать женщин по наличию рисков обнаружения ВПЧ-инфекции, аномальных цитологических картин и преждевременного завершения данной беременности, что, в свою очередь, способствует клинко-патогенетическому обоснованию персонализации тактики ведения в целях минимизации персонального риска и повышения эффективности диагностики и терапии заболеваний ШМ в период гестации.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Подводя итог проведенному исследованию, можно заключить, что современная популяция беременных, для которых характерны отсроченное материнство, небезопасное сексуальное поведение, промискуитет, пренебрежение своим здоровьем представляет собой контингент медико-социального риска ИППП и ПВИ, которую относят к категории сексуально-трансмиссивных. Рано инфицируясь ВПЧ, современная молодая женщина осознанно планирует материнство лишь к 30-35 годам, и это совпадает с возрастом, когда элиминация ВПЧ происходит гораздо реже, уже накоплен «багаж» гормональных и иммунных нарушений, а возможно, есть и негативный опыт репродуктивных потерь, зачастую ассоциированных с генитальной инфекцией.

Наличие персистирующей ПВИ, о которой беременная может даже не знать к моменту зачатия, несет в себе значимый риск, который взаимосвязан и взаимообусловлен с наличием других болезней ШМ. Ее патогенетический потенциал в отношении неблагоприятных исходов гестации многократно возрастает за счет возможного нарушения адаптации к закономерным изменениям гормонально-иммунного баланса в интересах плода, включая напряженность локального иммунитета во влагалище и цервикальном канале. ВПЧ рушит «защитный барьер» вагинальной микробиоты в интересах других возбудителей, может создать прямую угрозу эмбриону, трофобласту и плаценте, и, наконец, надежно маскируясь физиологическими изменениями в тканях ШМ, имеет все возможности их интраэпителиального поражения.

Алгоритм ведения беременных должен быть направлен на минимизацию управляемых рисков, таких как несвоевременная верификация ПВИ и интраэпителиальных поражений ШМ, персистенция воспаления, неэффективная коррекция дисбиоза влагалища, а также рутинное ведение беременности при наличии предпосылок к ее преждевременному завершению.



На основании результатов проведенного исследования можно сделать следующие **выводы:**

1. Частота встречаемости заболеваний шейки матки в популяции беременных (по данным визуального осмотра и цитологического исследования) составляет 30,3%, в том числе воспалительных болезней (N72, включая ASCUS) - 27,4% (соответственно 23,7% и 3,7%), плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени (N87.1) – 1,6%, резко выраженной дисплазии шейки матки, не классифицированной в других рубриках (N87.2) – 0,9%, других невоспалительных болезней (N88) – суммарно 0,4%). Папилломавирусная инфекция имеет место у 26,0% беременных.

2. Заболевания шейки матки выявляются у 90,2% ВПЧ-инфицированных беременных. В их структуре преобладают воспалительные болезни (88,6%), доля LSIL и HSIL составляет соответственно 6,7% и 3,9%. Среди беременных без ВПЧ-инфекции заболевания шейки матки обнаруживаются в 9,8 раз реже (9,2%,  $p < 0,0001$ ). В их структуре доминируют воспалительные болезни (96,1%,  $p = 0,0002$ ), а удельный вес LSIL (при отсутствии HSIL) составляет 0,5% ( $p < 0,01$ ).

3. Факторами риска обнаружения ВПЧ-инфекции в период гестации следует считать отсутствие регулярного скрининга (OR=5,49; 95% ДИ: 2,70-11,17,  $p < 0,0001$ ), внебрачные отношения (OR=3,53; 95% ДИ: 2,21-5,62,  $p < 0,0001$ ), смену более четырех половых партнеров за три года (OR=2,73; 95% ДИ: 1,23-6,05,  $p = 0,02$ ). Факторами риска заболеваний шейки матки у беременных с ВПЧ-инфекцией являются: коитархе до 19 лет (OR=9,75; 95% ДИ: 4,85-19,60,  $p < 0,001$ ), смена более четырех половых партнеров за 3 года (OR=2,80; 95% ДИ: 1,48-5,29,  $p = 0,001$ ), возраст старше 35 лет (OR=2,24; 95% ДИ: 1,03-4,88,  $p = 0,05$ ).

4. У 30,8% беременных, инфицированных ВПЧ высокого канцерогенного риска, доля *Lactobacillus spp.* снижена до менее 80% от общего объема биомассы влагалища, у 36,8% из них присутствует анаэробная флора, характерная для бактериального вагиноза, у 28,0% - *Candida spp.*, у 24,2% - микроорганизмы аэробной группы. Значимые различия концентраций отдельных условно-патогенных возбудителей инфекций, выявленных при взятии материала из влагалища и цервикального канала, отсутствуют, что позволяет считать микробиоту обеих точек забора биоматериала сопоставимой.

5. Наличие ВПЧ высокого канцерогенного риска и снижение уровня лактобактерий сопряжены с рецидивирующим течением дисбиоза влагалища у 48,4% беременных. Специфичность действия ВПЧ и анаэробной флоры на эпителий шейки матки подтверждается значимой ассоциацией между наличием LSIL/HSIL и концентрацией *Gardnerella vaginalis* и БВ-ассоциированными бактериями в вагинальном содержимом ( $\chi^2=25,2$ ;  $p < 0,001$ ; чувствительность – 92%, специфичность – 90%), а также зависит от концентрации *Atopobium vaginae* ( $\chi^2=8,0$ ;  $p=0,005$ ; чувствительность – 79%, специфичность – 64%). При концентрации *Lactobacillus spp.*

ниже 5,4 lg / 105 клеток вероятность развития LSIL/HSIL увеличивается до 80% ( $\chi^2=8,0$ ;  $p=0,005$ , чувствительность – 65%, специфичность – 69%).

6. В спектре типов ВПЧ, выявленных у беременных, преобладают 16 (24,7%) и 18 (19,2%) типы, реже выявляются 31 и 51 типы (соответственно 11,0% и 6,6%). Среднее число выявленных типов ВПЧ на одну беременную с папилломавирусной инфекцией составляет 1,2 (SD 0,4). Имеет место сильная положительная корреляция между ВПЧ 16 типа и *Atorobium vaginae* ( $r=0,52$ ). Средний количественный показатель вирусной нагрузки для всех типов ВПЧ в изучаемой когорте составляет 5,53 (SD 1,44) lg / 105 клеток, наибольший показатель выявлен для 16 типа - 8,30 (SD 1,60) lg / 105 клеток.

7. Онкомаркеры пролиферативной активности опухоли (Ki-67) и белок ингибитор циклин-зависимых киназ (p16/ink4a) выявляются у 60,9% беременных, инфицированных ВПЧ высокого канцерогенного риска. При этом средняя (2+) интенсивность экспрессии Ki-67/p16/ink4a обнаруживается у 25% пациенток с LSIL, в то время как у всех беременных с HSIL (100%) она максимальна (3+). Имеет место значимая ассоциация между вирусной нагрузкой группы ВПЧ А9 (16, 31, 33, 35, 52, 58 типы) и белками-онкомаркерами Ki-67/p16 у пациенток с LSIL/HSIL ( $\chi^2=8,64$ ;  $p=0,003$ ; чувствительность – 100%, специфичность – 89%).

8. Наличие инфекции ВПЧ высокого канцерогенного риска у беременных в сравнении с беременными без ВПЧ характеризуется повышением экспрессии генов пролиферации и ингибиторов апоптоза *VEGF-A*, *TGF-b*, *BAG-1* и *BCL-2*. Эти изменения статистически значимо выше для ВПЧ 16 типа. При LSIL преимущественно повышается экспрессия генов *VEGF-A*, при HSIL – всех генов, кроме гена *BAX*, активирующего апоптоз.

9. При ко-инфекции ВПЧ и вирусами простого герпеса бактериальная составляющая микробиоты влагалища изменяется незначительно и не влияет на частоту дисбиоза. Герпес-носительство связано со снижением количественных значений ВПЧ типов 31, 33, 39, 56 и 58. Экспрессия генов *VEGF-A*, *TGF-b* и *BCL-2* у пациенток, инфицированных обоими вирусами, ниже по сравнению с инфицированными только ВПЧ.

10. Выявляемость LSIL при цитологическом исследовании ниже, чем при кольпоскопии (4,4% против 14,3%,  $p=0,002$ ) и сопоставима для HSIL (соответственно 1,7% против 5,0%,  $p=0,14$ ). К особенностям кольпоскопических картин шейки матки, способствующим гипердиагностике интраэпителиальных поражений, следует отнести значительную реакцию метапластического эпителия на воздействие 3% раствора уксусной кислотой, децидуализацию стромы и воспалительную реакцию. Гиподиагностике способствуют выраженное кровоснабжение шейки матки и выделение большого количества слизи.

11. У беременных с ВПЧ-инфекцией, в сравнении с беременными без ВПЧ, в 2,7 раза чаще (ОШ=2,69; 95% ДИ: 1,66-4,35,  $p < 0,001$ ) выявляется личностная тревожность высокого

уровня (соответственно 44,5% против 22,9%), и в 4,4 раза чаще (ОШ=4,39; 95% ДИ: 2,65-7,25,  $p < 0,001$ ) – ситуативная тревожность высокого уровня (соответственно 50,5% против 18,9%). При этом соответствующие показатели значимо выше среди первобеременных с ВПЧ-инфекцией (74,6% и 55,2% против 27,6% и 35,6% у повторнобеременных,  $p = 0,029$ ). Психологическая реакция пациенток на информацию о наличии папилломавирусной инфекции связана как со страхом развития рака шейки матки (ОШ=2,15; 95% ДИ: 1,28–3,62,  $p = 0,004$ ), так и опасений относительно неблагоприятного исхода беременности (ОШ=3,14; 95% ДИ: 1,94–5,08,  $p < 0,001$ ).

12. Беременность у 22,6% пациенток с ВПЧ-инфекцией и рецидивирующим дисбиозом влагалища завершается преждевременно (в группе без ВПЧ и рецидивирующего дисбиоза – 2,5%,  $p < 0,001$ ). Для преждевременных родов имеет место сильная сопряженная связь с наличием преждевременных родов в анамнезе ( $\chi^2=63,76$ ,  $p=0,0001$ , ТКкорр = 0,751) и отсутствием эффекта от лечения дисбиоза ( $\chi^2=118,79$ ,  $p=0,0001$ , ТКкорр = 0,725), для самопроизвольного выкидыша – взаимосвязь с отсутствием эффекта от лечения дисбиоза ( $\chi^2 = 31,17$ ,  $p = 0,0001$ , VKK = 0,525), а также с рецидивирующим течением дисбиоза, как в анамнезе ( $\chi^2 = 29,54$ ,  $p = 0,0001$ , VKK = 0,511), так и во время настоящей беременности ( $\chi^2 = 27,22$ ,  $p = 0,0001$ , VKK = 0,525).

13. Риск преждевременного завершения беременности у пациенток с ВПЧ и рецидивирующим дисбиозом влагалища после лечения сопоставим с таковым у пациенток без ВПЧ и дисбиоза (для преждевременных родов – ОР=7,38; 95% ДИ: 0,94-21,79,  $p=0,06$ ; для самопроизвольного выкидыша – ОР=2,35; 95% ДИ: 0,27-20,79,  $p=0,74$ ), без статистически значимых различий в отношении терапии антимикробными препаратами (соответственно ОШ=1,78; 95% ДИ: 0,28-11,19,  $p=0,88$  и ОШ=0,84; 95% ДИ: 0,26-2,65,  $p=0,98$ ).

14. Разработанный алгоритм ведения беременных, основанный на концепции рисков, ассоциированных с заболеваниями шейки матки и ВПЧ-инфекцией, позволяет повысить эффективность диагностики и терапии заболеваний шейки матки в период гестации, стратифицировать женщин по наличию рисков ВПЧ-инфекции (Модель 1), обнаружения плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки (Модель 2), преждевременного завершения беременности (Модель 3) и персонифицировать тактику ведения в целях их минимизации.

Полученные результаты позволяют сформулировать следующие **практические рекомендации:**

1. Стратификация беременных по наличию рисков, ассоциированных с заболеваниями ШМ и/или ПВИ, должна начинаться на этапе прекоцепции или при взятии на учет в женской консультации (прогностические Модели 1, 2). Тактика ведения беременности с учетом наличия рисков должна основываться на результатах цитологического исследования мазков с экзо- и эндоцервикса шейки матки и микроскопического исследования влагалищного отделяемого.

2. Наличие изменений при микроскопическом исследовании мазка влагалищного отделяемого у беременных при подтверждении ВПЧ-инфекции, следует расценивать как показание для исследования структуры микробиоты влагалища с помощью современных диагностических тест-систем (ПЦР в режиме реального времени).

3. Всем пациенткам с наличием риска (Модели 1, 2) или с установленными интраэпителиальными поражениями ШМ целесообразно ПЦР-исследование на ВПЧ с его типированием. При выявлении любых из 14 типов ВПЧ ВКР и при наличии LSIL/HSIL по данным цитологического исследования рекомендуется кольпоскопия и оценка риска потери беременности с использованием Модели 3.

3. Любые интраэпителиальные поражения шейки матки не выше HSIL не являются показанием для выполнения биопсии во время беременности, а кольпоскопию в случае выполнения биопсии в период гестации необходимо повторить через 6–8 недель после родов.

4. Оценку кольпоскопических картин следует осуществлять с учетом особенностей, обусловленных беременностью, для исключения возможных гипер- или гиподиагностики. Гипердиагностике поражений ШМ способствуют значительная реакция метапластического эпителия на воздействие 3% уксусной кислотой, децидуализация стромы и воспалительная реакция, гиподиагностике – выраженное кровоснабжение шейки матки и наличие большого количества слизи. С практической точки зрения целесообразно использовать в качестве наглядного пособия кольпоскопический атлас.

5. При выявлении ВПЧ ВКР рекомендуется произвести тестирование для выявления уровня тревожности с помощью опросников Спилбергера-Ханина и/или Госпитальной шкалы тревожности и депрессии. При высоких показателях необходимо психотерапевтическое вмешательство для снижения уровня тревожности.

6. При отсутствии дисбиоза влагалища показано рутинное наблюдение, при наличии дисбиоза – необходима его коррекция с учетом выявленных возбудителей, согласно действующим клиническим рекомендациям. При рецидивирующем течении дисбиоза влагалища лечение должно быть двухэтапным с использованием антисептиков и пробиотиков, содержащих ацидофильные лактобактерии.

7. После лечения необходимо динамическое наблюдение беременной с использованием мониторинга микроскопического исследования мазка влагалищного отделяемого с целью своевременного выявления рецидивов дисбиоза и их результативного лечения (1 раз в 3 месяца).

8. Беременных с наличием риска по данным прогноза (Модель 3), а также при установленной ПВИ и рецидивирующем течении дисбиоза влагалища в период текущей гестации рекомендуется относить в группу риска СВ и ПвР и реализовать целенаправленные профилактические мероприятия согласно действующим клиническим рекомендациям.

**Перспективы дальнейшей разработки темы.** Перспективными следует считать исследования, направленные на поиск и уточнение диагностической/прогностической значимости биомаркеров риска прогрессирования интраэпителиальных поражений ШМ высокой степени во время беременности и/или в послеродовом периоде, доступных для использования в рутинной практике, а также работы, посвященные уточнению механизмов влияния гормонального паттерна и иммунной системы на естественное течение ВПЧ-инфекции и интраэпителиальных поражений ШМ низкой и высокой степени в период гестации.

Сохраняют свою актуальность эпидемиологические исследования встречаемости ПВИ и интраэпителиальных поражений ШМ низкой и высокой степени как вне беременности, так и у беременных в различных возрастных группах и в разных регионах Российской Федерации.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Бебнева, Т.Н. Алгоритм диагностики заболеваний шейки матки и ведения беременных женщин, инфицированных ВПЧ / Т.Н. Бебнева, Г.Б. Дикке // *Акушерство и гинекология*. — 2020. — № S12. — С. 22–25.
2. Бебнева, Т.Н. Аргоноплазменная абляция в лечении интраэпителиальной неоплазии / Т.Н. Бебнева, А.В. Ледина, С.И. Роговская // *Женское здоровье и репродукция*. — 2018. — № 12 (31). — С. 5-12.
3. Бебнева, Т.Н. Аргоноплазменная абляция в лечении интраэпителиальной неоплазии / Т.Н. Бебнева, А.В. Шаргородская // *РМЖ. Мать и дитя*. — 2019. — Т. 2. - № 2. — С.143–147.
4. Бебнева, Т.Н. Аспекты терапии бактериального вагиноза в реальной клинической практике / Т.Н. Бебнева, И.В. Кузнецова // *Женская клиника*. — 2021. — № 2. — С. 71–79.
5. Бебнева, Т.Н. Бактериальный вагиноз при беременности. Второй этап терапии / Т.Н. Бебнева, С.И. Роговская // *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение*. — 2014. — № 4 (6). — С. 100-104.
6. Бебнева, Т.Н. Борьба с ВПЧ: многие грани единой задачи. Комплексная терапия ВПЧ-ассоциированных заболеваний / Т.Н. Бебнева, В.Е. Радзинский, И.М. Ордянец. — М. : Редакция журнала *StatusPraesens*, 2018. — 12 с.
7. Бебнева, Т.Н. Воспалительные заболевания органов малого таза / Т.Н. Бебнева, К.Ф. Дамирова // *Гинекология*. — 2019. — № 21 (5). — С. 39–44.
8. Бебнева, Т.Н. Заболевания шейки матки и особенности кольпоскопической картины у беременных женщин / Т.Н. Бебнева, Г.Б. Дикке // *Доктор.Ру*. — 2020. - № 19 (8). — С. 32–39.
9. Бебнева, Т.Н. Заболевания шейки матки у беременных женщин. Социально-демографические и клинико-anamнестические факторы риска / Т.Н. Бебнева, Г.Б. Дикке // *Медицинский совет*. — 2020. — № 13. — С. 131–136.
10. Бебнева, Т.Н. Изменения экспрессии ряда генов и микробиома на фоне папилломавирусной инфекции у беременных женщин / Т.Н. Бебнева, Б.В. Шилов // *Проблемы репродукции*. — 2019. — Т. 25. — № 6. — С. 105–111.
11. Бебнева, Т.Н. Интраэпителиальные поражения шейки матки низкой степени риска у беременных женщин с ВПЧ и нарушениями биоценоза влагалища / Т.Н. Бебнева, Г.Б. Дикке // *Акушерство и гинекология*. — 2018. — № 11. — С. 152–158.
12. Бебнева, Т.Н. Кольпоскопия. Атлас / Т.Н. Бебнева, С.И. Петренко ; под ред. В.Е. Радзинского. — М.: Редакция журнала *StatusPraesens*, 2019. — 232 с.
13. Бебнева, Т.Н. Кольпоскопия. Атлас / Т.Н. Бебнева, С.И. Петренко ; под ред. В.Е. Радзинского. — Изд. 2-е, перераб. и доп. — М.: Редакция журнала *StatusPraesens*, 2022. — 264 с.

14. Бебнева, Т.Н. Кольпоскопия в диагностике цервикальной патологии: как практикующему врачу получить максимум информации? / Т.Н. Бебнева, С.И. Роговская, Н.М. Подзолкова // Доктор.Ру. – 2014. – № S1. – С. 42–45.
15. Бебнева, Т.Н. Коррекция рецидивирующих нарушений биоценоза влагалища у беременных, инфицированных вирусом папилломы человека / Т.Н. Бебнева, Г.Б. Дикке // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2018. – Том 6. - №3. – С. 38–46.
16. Бебнева, Т.Н. Новые возможности консервативного ведения пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки / Т.Н. Бебнева, Л.И. Мальцева // Фарматека. — 2020. — Т. 27. - № 6. — С. 44-49.
17. Бебнева, Т.Н. Оценка экспрессии протеинов p16 и Ki67 как маркеров цервикальной интраэпителиальной неоплазии у беременных / Т.Н. Бебнева // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. — 2018. — Том 6. - №3. — С. 113–118.
18. Бебнева, Т.Н. Папилломавирусная инфекция и заболевания шейки матки у беременных женщин. Факторы риска социального статуса, репродуктивного и контрацептивного поведения / Т.Н. Бебнева, Г.Б. Дикке // Гинекология. — 2020. — Т. 22. - № 6. — С. 74–79.
19. Бебнева, Т.Н. Прогностическое значение экспрессии белков KI-67 и P16 у беременных женщин, инфицированных ВПЧ, в оценке течения интраэпителиальных поражений шейки матки / Т.Н. Бебнева, Г.Б. Дикке // Практическая медицина. — 2020. — Т. 18. - № 6. — С. 24–29.
20. Бебнева, Т.Н. Психосоциальное состояние беременных женщин, инфицированных вирусом папилломы человека / Т.Н. Бебнева // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 10. – С. 157–161.
21. Бебнева, Т.Н. Регрессия генитальных кондилом и цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой степени на фоне иммунотерапии (клиническое наблюдение) / Т.Н. Бебнева, С.И. Роговская // РМЖ. Мать и дитя. — 2020. — Т. 3. № 2. — С. 100–104.
22. Бебнева, Т.Н. Рецидивирующие нарушения биоценоза влагалища, ассоциированные с бактериальным вагинозом, у беременных женщин с ВПЧ-инфекцией / Т.Н. Бебнева, Г.Б. Дикке // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 9. – С. 55-60.
23. Бебнева, Т.Н. Риск невынашивания и недонашивания беременности у женщин с ВПЧ-инфекцией и рецидивирующими нарушениями биоценоза влагалища / Т.Н. Бебнева, Г.Б. Дикке // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 2. – С. 135–142.
24. Бебнева, Т.Н. Смешанные вагинальные инфекции: новая идеология. Неспецифические вагинальные инфекции в практике акушера-гинеколога: информационный бюллетень / Т. Н. Бебнева, Т. А. Добрецова ; под ред. В. Е. Радзинского, А. М. Савичевой. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2016. – №2 (63). – 20 с.
25. Бебнева, Т.Н. Современные аспекты дифференциального подхода к ведению беременных,отягощенных цервикальными интраэпителиальными неоплазиями / Т.Н. Бебнева, Л.В. Покуль // Трудный пациент. – 2018. – Том 16. №1-2. – С. 22–27.
26. Бебнева, Т.Н. Современные особенности кандидозного вульвовагинита и выбора рациональной терапии вне и во время беременности / Т.Н. Бебнева, Г.Б. Дикке // РМЖ. Мать и дитя. – 2018. – № 1. – С. 49–56.
27. Бебнева, Т.Н. Современные представления о влиянии папилломавирусной инфекции на течение беременности. Возможности иммунокоррекции / Т.Н. Бебнева // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2018. – № 1. – С. 1–5.
28. Бебнева, Т.Н. Цервикальный пасодобль: вернуться от ножа. Новые возможности в лечении заболеваний шейки матки: первые доказательства эффективности комбинированных схем / Т.Н. Бебнева, Ю.А. Бриль, И.А. Алеев // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. — 2015. — № 3 (26). — С. 54-61.
29. Бебнева, Т.Н. Цервикальный скрининг / Т.Н. Бебнева, К.Ф. Дамирова // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. — 2019. — Т. 7. № S. — С. 87–92.
30. Бебнева, Т.Н. Цервициты - нерешенная проблема гинекологии / Т.Н. Бебнева, М.Р. Оразов, И.Н. Костин // Доктор.Ру. — 2018. — № 6 (150). — С. 34-39.

31. Бебнева, Т.Н. Цитологические и кольпоскопические особенности шейки матки у беременных с персистирующей папилломавирусной инфекцией / Т.Н. Бебнева // Доктор.Ру. Специальный выпуск. – 2015. – № 2 (12). – С. 10–13.
32. Бебнева, Т.Н. Шейка матки в эпицентре контраверсий / Т.Н. Бебнева, С.И. Роговская, К.В. Минкевич // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. — 2013.— №1 (12). — С. 24-29.
33. Бебнева, Т.Н. Экспрессия генов пролиферации и апоптоза у беременных женщин, инфицированных ВПЧ / Т.Н. Бебнева, Г.Б. Дикке, И.С. Галкина // Фарматека. — 2020. — Т. 27. — № 11. — С. 46–51.
34. Бебнева, Т.Н. Эффективная борьба с ВПЧ-инфекцией как инструмент предотвращения рака шейки матки / Т. Н. Бебнева // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2017. – № 3(39). – С. 113–121.
35. Бебнева, Т.Н. Эффективность иммуномодулятора галавита в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза / Т.Н. Бебнева, В.Н. Прилепская // РМЖ. Мать и дитя. — 2013. — Т. 21. - № 1. — С. 31–38.
36. Вагинальные инфекции в диалоге врача-клинициста и врача КДЛ: от взаимных претензий к эффективной диагностике / Л.И. Станкевич, А.Г. Мухотина, И.С. Галкина [и соавт.] // Поликлиника. — 2015. — №7. — С. 66–70.
37. Ведение пациенток с легкой цервикальной дисплазией. Возможности аргоноплазменной абляции / С.И. Роговская, А.В. Ледина, А.Х. Гайдарова, Т.Н. Бебнева // Доктор.Ру. — 2016. — № 8–9. — С. 11–15.
38. Всероссийский просветительский проект от профессоров для женщин и врачей "Женпросвет"/"Онкопатруль": новые социальные инициативы / С.И. Роговская, В.Е. Радзинский, С.А. Узденова [и соавт.] // Женское здоровье и репродукция. — 2019. — № 11-12 (42-43). — С. 40-47.
39. Генитальный герпес в практике гинеколога: сложные вопросы — простые ответы / Т.Н. Бебнева, М.Б. Хамошина, М.С. Тулупова [и соавт.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. — 2019. — Т. 7. — № 3 (25). — С. 112–119.
40. Девятова, Е.А. Онкогинекологические заболевания и гестация: трудности диагностики, тактики ведения и оценки риска / Е.А. Девятова, Т.Н. Бебнева // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2018. – Том 6. - №3. – С. 63–71.
41. Дикке, Г.Б. Депиляция и эпиляция интимной зоны: косметический тренд и медицинский риск / Г.Б. Дикке, Т.Н. Бебнева, О.В. Богдашевская // Акушерство и гинекология. — 2022. – № 7. – С. 121–130.
42. Дикке, Г.Б. Современная противовирусная терапия генитального герпеса у женщин вне беременности и во время нее / Г.Б. Дикке, Т.Н. Бебнева // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 9. – С. 145-150.
43. Значение локальной противовирусной терапии ассоциированных с вирусом папилломы человека цервикальных интраэпителиальных неоплазий I степени во время беременности / И.Н. Кононова, Ю.Э. Доброхотова, Т.Н. Бебнева [и соавт.] // Проблемы репродукции. – 2020. - № 26 (6). - С. 108-113.
44. Инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов / И.В. Кузнецова, А.П. Никонов, Т.А. Джигладзе [и соавт.] // М.: ИндексМед Медиа.- Выпуск I. 2020. — 136 с.
45. Исследование эффективности и безопасности препарата на основе дииндолметана у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN 1–2) / Г.Т. Сухих, Л.А. Ашрафян, В.И. Киселев [и соавт.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 9. – С. 91-98.
46. Ледина, А.В. Эндометриоз нижнего отдела гениталий. Тактика лечения / А.В. Ледина, Т.Н. Бебнева, С.И. Роговская // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2020. – №6. – С. 83-88.
47. Онкогинекология. Национальное руководство / Под ред. А.Д. Каприна, Л.А. Ашрафяна, И.С. Стилиди. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 384 с.

48. Оптимизация диагностики и терапии вульварной интраэпителиальной неоплазии тяжелой степени у больных репродуктивного возраста / Т.Н. Бебнева, Л.В. Покуль, М.Р. Оразов [и соавт.] // Проблемы репродукции. — 2017. — Т. 23. № 4. — С. 44-49.
49. Организационные вопросы профилактики рака шейки матки в России / С.И. Роговская, И.П. Шабалова, Г.Э. Улумбекова [и соавт.] // ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучения. Вестник ВШОУЗ. — 2021. — Т. 7. № 4 (26). — С. 16-31.
50. Особенности структуры патологии шейки матки у беременных женщин / Т.Н. Бебнева, В.В. Ковалев, И.В. Лаврентьева, Д.К. Исламиди // Уральский медицинский журнал. Перинатология. — 2018. — № 13. — С. 18–21.
51. Папилломавирусная инфекция и лейкоплакия шейки матки и влагалища / С.И. Роговская, Т.Н. Бебнева, С.В. Стовбун [и соавт.] // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2013. - № 13(6). — С.115-119.
52. Патогенетическое лечение неопластических процессов шейки матки: новые подходы процессов шейки матки: новые подходы / Е.Л. Муйжнек, С.И. Роговская, В.И. Киселёв [и соавт.] // Доктор.Ру. — 2016. — № 3 (120). — С. 9-14.
53. Роговская С.И. Возможности местных форм противогрибковых средств в лечении генитального кандидоза / С.И. Роговская, Т.Н. Бебнева, Л.В. Ткаченко // Акушерство и гинекология. — 2015. - № 11. - С. 121–125.
54. Роговская, С.И. Лейкоплакия шейки матки, влагалища и вульвы. Современные аспекты / С.И. Роговская, Т.Н. Бебнева // Доктор.Ру. Специальный выпуск. — 2014. — №S1. — С. 51-55.
55. Роговская С.И. Цервикальная папилломавирусная инфекция. Возможности комбинированной терапии / С.И. Роговская, Т.Н. Бебнева // Акушерство и гинекология. — 2016. — № 10. — С. 26-32.
56. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / Под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. — 2-е изд. // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 944 с.
57. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / Под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. — 3-е изд. // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 1136 с.
58. Тактика ведения беременных женщин с предраковыми процессами шейки матки / Т.Н. Бебнева, В.Е. Радзинский, И.Н. Костин, Л.В. Покуль // Доктор.Ру. — 2017. — № 9 (138). — С. 33–37.
59. Шаргородская, А.В. Цервициты, ассоциированные с папилломавирусной инфекцией: прогнозирование и выбор тактики ведения пациенток / А.В. Шаргородская, Т.Н. Бебнева // РМЖ. Мать и дитя. — 2019. — Т. 2. — № 2. — С. 143–147.
60. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция : руководство для практикующих врачей / под ред. Роговской С.И., Липовой Е.В. — М. : Издательство журнала StatusPraesens, 2014. — 832 с.
61. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция : руководство для практикующих врачей / под ред. С. И. Роговской, Е. В. Липовой. - Изд. 2-е, перераб. и доп. - Москва : Изд-во журн. Status Praesens, 2016. — 832 с.
62. Эмпирическая терапия - первая линия в лечении вульвовагинальных инфекций / Т.В. Тазина, Т.Н. Бебнева, О.С. Алешкина, М.А. Союнов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии — 2022. — № 1. — С. 129–135.
63. Эффективность терапии больных с ВПЧ-ассоциированным цервицитом, обусловленная местным воздействием кавитированного («озвученного») раствора препарата Панавир / И.П. Аминова, А.В. Ледина, А.Х. Гайдарова, Т.Н. Бебнева // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2016. - № 16 (6). — С. 77-82.
64. Эффективность терапии заболеваний гениталий при сочетании папилломавирусной и герпесвирусной инфекции / С.И. Роговская, Т.Н. Бебнева, П.И. Некрасов, Н.Ю. Полонская // Акушерство и гинекология. — 2014. - № 9. - С. 91-97.



## КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ У БЕРЕМЕННЫХ

БЕБНЕВА ТАМАРА НИКОЛАЕВНА  
(РОССИЯ)

Диссертация посвящена проблеме заболеваний шейки матки (ШМ) и ВПЧ-инфекции у беременных. Установлено, что болезни ШМ имеют место у 30,3% беременных (воспалительные – 27,4%), LSIL – 1,6%, HSIL – 0,9%, прочие – 0,4%), ВПЧ-инфекция – у 26,0%. Ее наличие сопряжено со значимым ( $p < 0,0001$ ) повышением риска болезней ШМ, аномальных цитологических картин, верификации LSIL/HSIL, развития дисбиоза влагалища, а также преждевременного завершения беременности. Приоритетное значение для реализации пролиферативных рисков имеет инфекция ВПЧ 16 типа, что при HSIL сопряжено с увеличением экспрессии онкомаркеров Ki-67 и p16 и генов *VEGF-A*, *TGF-b*, *BCL-2*, *BAG1*, контролирующих пролиферацию и подавляющих апоптоз. Вероятность реализации рисков усугубляется снижением в период гестации диагностической значимости рутинных методов диагностики, включая кольпоскопию. Предложена модификация рутинного алгоритма ведения беременных, основанная на концепции рисков, ассоциированных с заболеваниями ШМ и ВПЧ-инфекцией, что позволяет повысить эффективность диагностики заболеваний ШМ в период гестации, стратифицировать женщин в зависимости от наличия рисков обнаружения ВПЧ-инфекции, аномальных цитологических картин, преждевременного завершения беременности и персонализировать тактику ведения в целях их минимизации.

## CLINICAL AND PATHOGENETIC FEATURES OF CERVICAL DISEASES IN PREGNANT WOMEN

БЕБНЕВА ТАМАРА НИКОЛАЕВНА  
(RUSSIA)

The dissertation is devoted to the problem of cervical diseases (CMM) and HPV infection in pregnant women. It was found that CMM diseases occur in 30.3% of pregnant women (inflammatory – 27.4%), LSIL – 1.6%, HSIL – 0.9%, others – 0.4%), HPV infection – in 26.0%. Its presence is associated with a significant ( $p < 0.0001$ ) increased risk of CMM diseases, abnormal cytological patterns, LSIL/HSIL verification, development of vaginal dysbiosis, as well as premature termination of pregnancy. HPV type 16 infection is of priority importance for the realization of proliferative risks, which in HSIL is associated with an increase in the expression of cancer markers Ki-67 and p16 and genes *VEGF-A*, *TGF-b*, *BCL-2*, *BAG1*, controlling proliferation and suppressing apoptosis. The likelihood of risks being realized is compounded by a decrease in the diagnostic significance of routine diagnostic methods, including colposcopy, during gestation. A modification of the routine algorithm for the management of pregnant women is proposed, based on the concept of risks associated with CMM diseases and HPV infection, which makes it possible to increase the effectiveness of the diagnosis of CMM diseases during gestation, stratify women depending on the presence of risks of HPV infection, abnormal cytological patterns, premature termination of pregnancy and personalize management tactics in order to minimize them.