

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, то есть 1–3% от общего числа всех пациенток с установленным диагнозом. Однако в структуре гинекологических раков у беременных РШМ занимает первое место (71,6%). Отчасти это обусловлено тенденцией к отсроченному материнству и 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 результатам исследований последних лет, частота верификации предраковых заболеваний шейки матки (ШМ) у беременных колеблется в пределах 0,13-6,8% (Bakari F. et al., 2017; 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 (CIN) 2–3 степени, довольно низок и не превышает 0,4% (Hong D. K. et al., 2019).

Не так давно были получены данные в пользу 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 Е6 и Е7, 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).

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

В результате метаанализа, обобщившего данные 36 исследований, доказана значимая взаимосвязь между инфицированием ВПЧ и риском преждевременных родов (ПвР), а также повышением частоты преждевременного излития околоплодных вод (ПИОВ). Отмечено, что

папилломавирусная инфекция (ПВИ) может быть связана с замедлением роста и антенатальной гибелью плода, а также 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 высокого канцерогенного риска (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. Это создает ожидаемо значимые 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 в период беременности (Martínez-Leal B., 2020).

В контексте онкориска для характеристики клеточной пролиферации и апоптоза результативно 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 в отношении 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 при 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. Вместе с тем углубленные исследования взаимосвязи экспрессии генов, инфекции ВПЧ и прогрессирования CIN могут быть весьма перспективны в отношении прогноза риска РШМ во время беременности и после родов.

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 (He Y. et al., 2017; Katayama Y. et al., 2019). Однако число публикаций, посвященных изучению вклада ангиогенных факторов роста в формирование патологических изменений ШМ, весьма невелико (Amin F.A.S., Un Naher Z., Ali P.S.S., 2023).

Ключевым моментом дискуссии в отношении ведения беременных с CIN остается вопрос о возможности отложенного лечения. Глобальная парадигма гласит, что выполнение диагностической эксцизии в период гестации оправдано только при подозрении на инвазивный рак, с чем согласны и отечественные эксперты. Если инвазивный рак исключен, все дальнейшие диагностические и терапевтические манипуляции можно отложить на послеродовой период (Лалин Д.Н., Кузьменко М.В., 2017; Голицына Ю.С. и соавт., 2018; Niyibizi J. et al., 2017).

В целом для беременных характерна более высокая частота регресса CIN, чем у небеременных, особенно после родов через естественные родовые пути, что связано с десквамацией измененного эпителия, а также особенностями послеродового местного иммунного ответа (Hong D.K. et al., 2019; Goulding A.N., Rahangdale L., 2019). Однако при персистенции ВПЧ ВКР поражение ШМ может оставаться стабильным либо прогрессировать в HSIL (Байрамова Г.Р. и соавт., 2017). В этой ситуации ряд исследователей ратуют в пользу эксцизии ШМ с гистологической верификацией в сроки до 15-16 недель гестации, считая, что

прогноз при инвазивном РШМ, выявленном после родов, значительно хуже (Cordeiro C.N., Gemignani M.L., 2017; Zhang H. et al., 2018). Противники же активной тактики среди прочих приводят такой весомый аргумент в пользу отсроченного лечения, как увеличение риска ПвР, в том числе в связи с техникой выполнения процедуры эксцизии (Van Velthoven K. et al., 2017).

Между тем в исследованиях последних лет убедительно 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 послужить причиной восходящего инфицирования, что объясняет более высокую частоту ПвР у пациенток с нелеченной CIN (Bober L. et al., 2019).

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 считают, что в присутствии ВПЧ значимо повышена частота осложнений и неблагоприятных исходов беременности. Huang Q.T. et al. (2019) путем метаанализа доказали двукратное увеличение риска ПвР у беременных, инфицированных ВПЧ (ОШ=2,12; 95% ДИ: 1,51–2,98).

Известно, что наличие заболеваний ШМ, особенно воспалительных, может потенцировать риск самопроизвольных выкидышей (СВ), ПвР, а также неблагоприятных перинатальных исходов, связанных с внутриутробной инфекцией (ВУИ). 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; Smola S., 2019). Данные шведского общенационального популяционного исследования показывают, что наличие в анамнезе CIN 3 повышает риск экстремально ранних ПвР (ОШ=3,00; 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 может быть суммарно 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 (Jayagam P.M., Mohan M.K., Konje J., 2020). Установлено, что анаэробные бактерии могут играть роль конфаундера, способствующего персистенции ПВИ (Jin W. et al., 2022). Однако, взаимное влияние ВПЧ и УПМ на частоту и риски досрочного завершения беременности изучено недостаточно. В последние годы стали появляться 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, а также факторах, их предопределяющих. Недостаточно сведений об особенностях ВПЧ-статуса и биомаркеров канцерогенеза в период гестации. Не в полной мере раскрыты закономерности развития процессов, происходящих в патологически измененных тканях ШМ, не уточнены предикторы риска прогрессивного течения невоспалительных болезней 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 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 заболеваний шейки матки и папилломавирусной инфекции в изучаемой когорте.
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 (*VEGFA*, *TGF-b*, *BCL-2*, *BAG1*, *BAX*) у беременных, инфицированных ВПЧ, а также при коинфекции ВПЧ и вирусами простого герпеса, определить их прогностическую значимость в развитии интраэпителиальных неоплазий шейки матки в период гестации.

6. Установить частоту дискордантности результатов 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 когорты беременных женщин, инфицированных вирусом папилломы человека.

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

9. Оценить эффективность восстановления нормобиоценоза в профилактике досрочного завершения беременности у ВПЧ-инфицированных беременных.

10. Разработать и научно обосновать алгоритм 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 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 и генов пролиферации *VEGF-A*, *TGF-b*, *BCL-2*, *BAG1*, что может опосредовать высокий риск прогрессирования неоплазии.

Углублены и дополнены современные представления о патогенетическом вкладе рецидивирующего дисбиоза влагалища в формирование риска неблагоприятных акушерских



исходов и течение ПВИ у беременных. Определен синергизм действия УПМ влагиалища и ВПЧ на эпителий ШМ, который объясняет высокую ассоциацию с интраэпителиальными неоплазиями низкой (LSIL) и высокой степени (HSIL). Доказана взаимосвязь достижения нормоценоза и снижения частоты ПвР у беременных при сочетании ПВИ с рецидивирующим течением БВ.

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 досрочного завершения беременности в рамках целенаправленной психологической помощи на уровне женской консультации.

По результатам работы предложен научно обоснованный алгоритм 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 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.

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 влагиалища.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс высокоинформативных методов исследования, включая иммуноцитохимический (ИЦХ) и методы оценки психологического статуса беременных.

Выявлены предикторы прогрессии интраэпителиальных поражений ШМ – 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. Полученные данные существенно дополняют имеющиеся представления о закономерностях процессов, происходящих в патологически измененных тканях ШМ в период гестации.

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 в наглядном формате, что позволит врачу-

клиницисту правильно интерпретировать данные кольпоскопии и будет способствовать минимизации риска необоснованных инвазивных манипуляций во время беременности.

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 риск рецидивов дисбиоза, невынашивания и недонашивания беременности.

Практическому здравоохранению предложена модернизация рутинного алгоритма ведения беременных, основанного на концепции рисков, ассоциированных с болезнями ШМ и ПВИ. Предложенный алгоритм дает возможность на основании установленных предикторов риска предраковых заболеваний скорректировать индивидуальный план ведения беременности и послеродового периода с позиции превенции РШМ. Выделение группы риска досрочного завершения беременности позволяет целенаправленно и 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 исследование (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 (пересмотр 64-й Генеральной ассамблеи, г. Форталеза, 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 исследования взаимосвязи структуры заболеваний ШМ и ВПЧ-

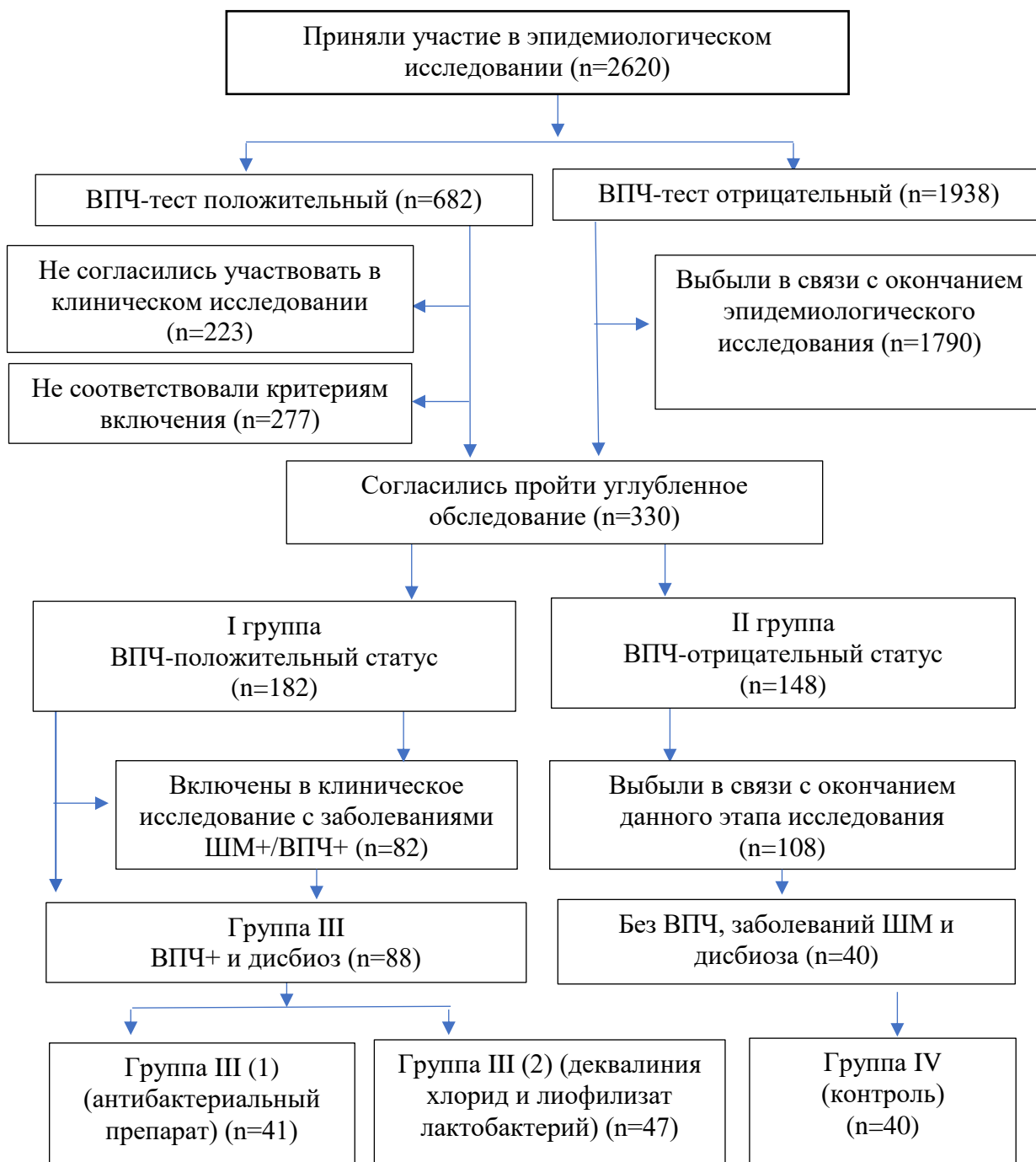


Рисунок 1 – Дизайн исследования

инфекции в период гестации в эпидемиологическое исследование были включены 2620 женщин в сроке 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, предопределявшими возможность 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 путем ее визуального осмотра 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 данных цитологического исследования.

Для выявления факторов риска болезней ШМ и ВПЧ-инфицирования и динамического наблюдения во время беременности и после родов, пациентки, давшие свое согласие на участие в проспективном исследовании, были стратифицированы на 2 группы: I группа (n=182) – с положительным результатом теста на ВПЧ; II группа (n=148) – с отрицательным тестом на ВПЧ.

Для определения предикторов прогрессирования неоплазий ШМ были отобраны 82 беременные с положительным тестом на ВПЧ и наличием заболеваний ШМ, которым было проведено углубленное обследование, включавшее определение состава микробиоты и оценку биоценоза влагалища, вирусологическое, иммуноцитохимическое обследование и изучение экспрессии генов пролиферации и апоптоза.

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

Беременные с ВПЧ и рецидивирующим БВ, в свою очередь, были стратифицированы на две группы в зависимости от варианта проводимой терапии: группа III (1) (n = 41) – получали антибиотик клиндамицина фосфат (при БВ) или комбинированный антимикробный препарат (при сочетанном дисбиозе); группа III (2) (n = 47) – получали деквалиния хлорид и пробиотик, содержащий лиофилизат лактобактерий ацидофильных (ЛЛА). Рандомизацию в группы исследования осуществляли методом простой фиксированной рандомизации на основании

случайных чисел, сгенерированных с помощью компьютерной программы с вероятностью распределения в группы, равной 50%. В IV группу (контроль) вошли 40 беременных женщин (без болезней ШМ, ВПЧ и БВ) для контроля лабораторных показателей.

Отбор пациенток в эти группы 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, В37.3 – кандидоз вульвы и вагины (КВВ), N76.0 – острый вагинит (неспецифический или аэробный – АВ), повторный эпизод заболевания в течение настоящей беременности.

Критерии исключения для пациенток с БВ были дополнены следующими пунктами: отсутствие эффекта при лечении рекомендуемыми лекарственными средствами при предыдущем эпизоде БВ, установленная ранее аллергическая реакция и/или другие побочные эффекты при использовании исследуемых препаратов, 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). Было 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, акушерское исследование 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, заднего свода влагалища и уретры. Материал окрашивали по Граму, оценивали под увеличениями x40 и x100 светового микроскопа Axio Scope.A1 (ZEISS, Россия), чувствительность метода - 95%, специфичность – 90%. Измерение pH содержимого влагалища осуществляли с помощью индикаторных pH-полосок (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, 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 (СТОР-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 полимеразной цепной реакции 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 *Lactobacillus spp.* (менее 80% по отношению к ОБМ или более), *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  $> 10^5$  /  $10^5$  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 LSABt Kits, Дания). Для подсчета индексов пролиферации Ki-67 и p16 применяли морфометрическую

окулярную сетку Автандилова в 20 полях зрения, увеличение  $\times 400$ , при этом учитывали 500 клеток. В случаях, когда % окрашенных клеток был  $\leq 2\%$ , результат ИЦХ-реакции считали отрицательным, когда индекс мечения был  $> 2$ , но  $\leq 25\%$ , реакцию оценивали как 1+, при 26-50% – как 2+, 51-75% – как 3+, при 76-100 % – как 4+. Присутствие обоих онкобелков считали прогностически неблагоприятным для прогрессирования изменений эпителия ШМ.

Уровень экспрессии мРНК генов *VEGFA*, *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» (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%).

Кольпоскопическое исследование (простая и расширенная кольпоскопия) производили с использованием кольпоскопа Leisigang ISD (Leisegang Feinmechanik-Optik GmbH, Германия). Для оценки кольпоскопических картин использовали 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 14-22 недели. 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 12 дней. Доза эстриола 0,03 мг не имеет системного влияния и признана безопасной для беременных женщин (применение препарата разрешено 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 выбрана в связи с ограниченностью срока гестации).

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Современную популяцию беременных следует рассматривать как контингент высокого риска репродуктивных потерь, 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 (OR=10,5; 95% ДИ: 9,06–12,18), риск верификации LSIL/HSIL – в 17,6 раза (OR=17,58; 95% ДИ: 2,46–125,76).

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

3. В спектре вирусных типов у беременных, инфицированных ВПЧ, преобладают 16 и 18 типы с наибольшим показателем вирусной нагрузки для 16 типа. Инфицированность ВПЧ 16 типа и наличие HSIL сопряжены с увеличением экспрессии белков-онкомаркеров Ki-67 и p16 и генов пролиферации и подавляющих апоптоз *VEGFA*, *TGF- $\beta$* , *BCL-2*, *BAG1*.

4. При папилломавирусной инфекции у беременных нарушение структуры микробиоты влагалища (дисбиоз) встречается в 2 раза чаще по сравнению с неинфицированными. ВПЧ способствует рецидивам дисбиоза влагалища, что, в свою очередь, приводит к увеличению частоты выявления аномальных цитологических мазков.

5. У беременных, инфицированных ВПЧ и рецидивирующим течением дисбиоза влагалища суммарная частота самопроизвольных выкидышей и преждевременных родов в 2 раза выше, чем у беременных без ВПЧ и заболеваний шейки матки, однако достижение нормоценоза снижает риск досрочного прерывания беременности.

6. Разработанный алгоритм ведения беременных, основанный на концепции риска, ассоциированного с заболеваниями шейки матки и ВПЧ-инфекцией, позволяет повысить эффективность диагностики и терапии заболеваний шейки матки в период гестации, стратифицировать женщин по степени риска преждевременного завершения беременности, прогрессии плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки и персонализировать тактику ведения 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. Поскольку закон распределения большинства количественных показателей отличался от нормального, значимость различий оценивали при помощи непараметрических критериев. Анализ различий в независимых выборках производили с помощью U-критерия Манна-Уитни. Качественные признаки отражали в виде абсолютных чисел и относительных величин в процентах. Их различия оценивали при помощи 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 (ОР) (Lachin J.M., 2010). Значение ОР 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, ОР оценивали относительно 1: если ОР 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 следующим образом: если оба значения – и нижней, и верхней границы, – находились по одну сторону от 1, то делали вывод о статистической значимости выявленной связи между фактором и исходом с вероятностью ошибки  $p < 0,05$ . Если нижняя граница 95% ДИ была меньше 1, а верхняя – больше, то делали вывод об отсутствии статистической значимости влияния фактора на частоту исхода, независимо от величины показателя ОР ( $p > 0,05$ ).

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 проверки гипотезы об отсутствии различий между группами использовали  $\chi^2$  для четырехпольной таблицы. Для демонстрации силы связи вычисляли 95% ДИ для ОШ по методу Woolf (Реброва О.Ю., 2003). Если все значения ДИ были выше 1,0, то изучаемый признак (фактор риска, лечебный фактор) считали значимым в наступлении положительного исхода. При ДИ ниже 1,0 – признак считали фактором устойчивости.

Для анализа взаимосвязи между одним признаком, выступающим в роли зависимого, результирующего показателя, и подмножеством других количественных и качественных

признаков использовали модель логистической регрессии с пошаговым алгоритмом включения и исключения предикторов. Результаты оценки уравнений логистической регрессии были представлены набором коэффициентов регрессии и достигнутыми уровнями значимости для каждого коэффициента (Реброва О.Ю., 2003). 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, осуществлены выборка пациенток, сбор и систематизация клинического и лабораторного материала, а также анализ массива полученных 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); V Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: уральские чтения» (Екатеринбург, 2021); 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-XVII 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). Аprobация 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 237 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания методологии и методов исследования, трех глав, содержащих результатов собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, указателя литературы. Работа иллюстрирована 62 таблицами и 26 рисунками. Указатель литературы содержит 437 библиографических источников, в том числе 161 отечественных и 276 - 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 плоскоклеточных интраэпителиальных поражений оказалась значимо ниже в сравнении с данными индийских коллег: LSIL - у 6,8%, HSIL – у 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 (Дубровина С.О., 2017; 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.H. et al., 2019). В российских регионах сведения об инфицированности женского населения ПВИ имеются только среди небеременных, этот показатель варьирует от 9 до 50% (Антоева Д.И. и соавт., 2021; Роговская С.И. и соавт., 2021.).

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

Сравнительный анализ, проведенный в рамках настоящего исследования, показал, что частота встречаемости заболеваний ШМ имеет четкую взаимосвязь с наличием ВПЧ-инфекции: у ВПЧ-инфицированных пациенток она составила 90,2%, в то время как у женщин без ВПЧ этот показатель оказался в 9,8 раз ниже (9,2%,  $p < 0,001$ ). Различалась и структура: на фоне ВПЧ-инфекции среди болезней ШМ у беременных преобладали воспалительные (88,6%), интраэпителиальные поражения составили 10,6%, в том числе LSIL - 6,7%, HSIL - 3,9%. В группе

же пациенток без ВПЧ абсолютно доминировали воспалительные болезни (96,1%,  $p < 0,0001$ ), доля LSIL составила 0,5% ( $p < 0,01$ ), а HSIL не было обнаружено вовсе ( $p = 0,015$ ).

Представляло особый 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). В то же время полученные результаты оказались созвучны с данными, недавно опубликованными индийскими авторами - 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-инфекцией высокого риска. В общей сложности положительный результат теста на ВПЧ высокого риска 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, эпидемиологическая часть исследования показала, 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 заболеваний ШМ. Концептуальное осмысление данных литературы, доказанных ранее взаимосвязей, а также полученные результаты 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 ВПЧ-инфицированных беременных значимо чаще встречалась воспалительная реакция тканей ШМ (47,3% против 10,8% без ВПЧ,  $p < 0,001$ ). Расчет связи воспаления с инфицированностью ВПЧ позволил выявить значимо больший риск наличия воспаления по сравнению с женщинами без ВПЧ ( $OR = 7,71$ ; 95% ДИ: 4,25–14,0;  $p < 0,001$ ). Отмечена также бóльшая частота атипических изменений ШМ у ВПЧ-инфицированных пациенток 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 по отношению к пациенткам без ВПЧ составил 10,5 ( $OR = 10,5$ ; 95% ДИ: 9,06–12,18;  $p < 0,0001$ ), для LSIL/HSIL он был значимо выше ( $OR = 17,58$ ; 95% ДИ 2,46–125,76,  $p < 0,0001$ ).

О связи персистенции ВПЧ и воспалительных заболеваний ШМ может свидетельствовать тот факт, что практически каждая участница исследования имела не менее двух инфекционных заболеваний – в среднем 2,8 (SD 0,6), вызванных разными возбудителями, среди которых чаще всего были идентифицированы микоплазмы (44,1%) и анаэробная группа бактерий, характерная

для БВ (41,7%). Статистически значимо большая частота инфекционно-воспалительных заболеваний в анамнезе обнаружена у женщин с ВПЧ и заболеваниями ШМ по сравнению с теми, у кого ВПЧ и болезни ШМ отсутствовали. Сказанное справедливо для таких нозологий, как трихомониаз (34,9% против 11%,  $p=0,001$ ), хламидийная (43,0% против 19,2%,  $p=0,002$ ), микоплазменная (55,8% против 31,5%,  $p=0,003$ ) инфекции, БВ (66,2% против 11,0%,  $p < 0,001$ ), аэробный вагинит (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 заболеваниями ШМ и без них) посещали гинеколога по сравнению с неинфицированными значимо реже (менее, чем 1 раз в 3 года), при этом их было больше в группе пациенток с ВПЧ+, имевших болезни ШМ, чем их не имевших (67,4% против 46,9%,  $p=0,008$ ).

На основании многомерного регрессионного анализа взаимосвязи болезней ШМ и ВПЧ+ от демографических, социальных и анамнестических показателей обследованных женщин были выявлены факторы риска заболеваний ШМ у ВПЧ-инфицированных беременных, среди которых значимыми явились коитархе до 19 лет (ОР= 9,75; 95% ДИ: 4,85-19,60,  $p < 0,001$ ), более 4 половых партнеров за 3 года (ОР = 2,80; 95% ДИ; 1,48-5,29,  $p=0,0009$ ), отсутствие скрининга и возраст старше 35 лет (ОР = 2,24; 95% ДИ: 1,03-4,88,  $p=0,05$ ), 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 и 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 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 ранее 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 показало, что у трети беременных, инфицированных ВПЧ, доля *Lactobacillus spp.* была снижена 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 при наличии большого количества разнообразной микрофлоры может свидетельствовать в пользу их патогенетической роли в формировании риска интраэпителиальных поражений ШМ. Среди обследованных у каждой третьей женщины, помимо ВПЧ, были выявлены микроорганизмы, характерные для БВ – *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Prevotella bivia*, *Mobiluncus spp.* и др., что согласуется с данными литературы, где указывается на распространенность БВ у беременных до 50% (в общей популяции – 32%) (Mendling W. et al., 2019.). Бóльшая частота БВ наблюдается среди беременных с ВПЧ – 53,8% (против 15,4% – среди небеременных с ВПЧ,  $p=0,007$ ). При этом частота БВ у небеременных с ВПЧ выше по сравнению с ВПЧ-отрицательными (15,5% против 3,1% соответственно,  $p=0,001$ ) (Kero K. et al., 2017). Иными словами, у беременных женщин с ВПЧ+ имеет место высокий риск инфицирования БВ-ассоциированными микроорганизмами, который в настоящем исследовании был в 3,5 раза выше у ВПЧ-инфицированных пациенток по сравнению с ВПЧ-отрицательными (ОР=3,41; 95% ДИ: 2,07–5,61,  $p < 0,0001$ ).

При определении уровня лактобактерий в вагинальном отделяемом выявлено их снижение у трети обследованных, инфицированных ВПЧ (30,8% против 15,5% – у пациенток без ВПЧ,  $p=0,01$ ) и уменьшение концентрации лактобактерий во влагалище [Me=6,6 (6,4–7,1)  $1g/10^5$  клеток против Me=9,6 (6,0–0,2)  $1g/10^5$  клеток соответственно,  $p=0,05$ ]. Путем анализа с помощью логит-регрессионной модели было доказано, что инфицированность ВПЧ сопряжена со снижением концентрации лактобактерий в отделяемом влагалища ( $\chi^2=6,0$ ;  $p=0,014$ , чувствительность - 89%, специфичность - 57%). Подобные данные опубликовала группа южноафриканских ученых – только 26,4% обследованных ими имели микробиоту, в которой доминировали отдельные виды *Lactobacillus spp.* Большинство беременных (64,4%) имели разнообразную микробиоту, состоящую в основном из бактерий, ассоциированных с БВ. *Gardnerella*, *Sneathia* и *Atopobium* были обнаружены чаще у беременных с ВПЧ-инфекцией по сравнению с беременными без ВПЧ (Onywera H. et al., 2019), что созвучно полученным результатам.

Сравнение с данными других авторов также показало схожесть данных, полученных в настоящем исследовании. Так, работа Chen Y. et al. (2019) выявила возможный синергетический эффект инфекции ВПЧ и беременности на микробный состав влагалища, который был более разнообразным по сравнению с небеременными. В некоторых исследованиях также высказывается точка зрения, что изменения микробной структуры влагалища имеют тесную связь с инфекцией ВПЧ (Tuominen H. et al., 2018) и прогрессированием CIN (Godoy-Vitorino F. et al., 2018). По мнению Alvarez K.L. et al. (2017), у пациенток, инфицированных ВПЧ, на фоне

нарушения микробиоты влагалища интраэпителиальные поражения ШМ встречаются чаще, чем у пациенток без дисбиоза. Вместе с тем, интересна иная точка зрения Romero-Morelos P. et al. (2019). Высокая распространенность ВПЧ была обнаружена ими в образцах из групп женщин с *Atopobium vaginae* и *Gardnerella vaginalis* в 30% образцов без бактериальных агентов. Авторами не выявлено ассоциации указанных микроорганизмов с ВПЧ. Эти результаты могут свидетельствовать о том, что изучаемые микроорганизмы могут быть частью нормального микробиома ШМ, что предполагает потенциальное переосмысление роли этих патогенов.

Однако в настоящем исследовании, напротив, выявлена значимая ассоциация между вероятностью развития LSIL/HSIL и концентрацией *Gardnerella vaginalis* в сочетании с другими БВ-ассоциированными бактериями, с высокими показателями диагностической значимости ( $\chi^2=25,2$ ;  $p < 0,001$ ; чувствительность – 92%, специфичность – 90%), а также умеренной значимости – с концентрацией *Atopobium vaginae* ( $\chi^2=8,0$ ;  $p=0,005$ ; чувствительность – 79%, специфичность – 64%). Эта находка согласуется с исследованием ферментативной активности микроорганизмов, присутствие которых связывают с повышением риска CIN. Результаты ранних исследований показали синергетический эффект между нарушениями биотопа влагалища, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>,  $\beta$ -глюкуронидазой и нейраминидазой 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) и повышенный риск 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% против 13,5% без ВПЧ и риск инфицированности бактериями аэробной группы при ПВИ увеличивается в 2,8 раз (ОШ=2,77; 95% ДИ: 1,77–4,34,  $p < 0,001$ ).

Статистически значимой разницы в содержании отдельных возбудителей во влагалище и цервикальном канале не обнаружено.



В спектре вирусных типов у беременных, инфицированных ВПЧ, выявлены типы 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 инфицированных ВПЧ женщин 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 занимали 31 и 56 типы Роик Е.Е. и соавт., 2014). Данные типы ВПЧ считаются наиболее онкогенными и 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 (n=182)

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	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% 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. Однако разные типы онкогенных ВПЧ характеризуются различными диапазонами вирусной нагрузки, что согласуется с результатами настоящего исследования.

Интересны данные, полученные в результате ИЦХ интенсивности экспрессии Ki-67 и p16 у беременных, инфицированных ВПЧ. Известно, что повышение уровня белка p16 совпадает с повышенной экспрессией онкогенной мРНК ВПЧ E6/E7 (Wang J.J. et al., 2019). Обнаружено, что у 39,1% ( $p=0,02$ ) пациенток изучаемой когорты присутствовали онкомаркеры Ki-67 и p16. При этом с увеличением тяжести SIL увеличивалась и доля пациенток с интенсивным окрашиванием цитопрепаратов (для Ki-67/p16 - с 20% – при NILM до 100% – при HSIL).

Результаты изучения экспрессии Ki-67/p16 продемонстрировали слабое окрашивание (1+), которое наблюдалось 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) наблюдались 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 наличие ложноотрицательных результатов цитологического исследования, что определяет необходимость дополнительного обследования. Эти данные совпадают с указанием в литературе на частоту ложноотрицательных результатов до 27%. ИЦХ исследование по сравнению с гистологическим диагнозом имеет чувствительность 95,2%, специфичность - 32,1% (Nishio H. et al., 2018).

Отметим, что чем выше была тяжесть поражения ШМ, тем выше была доля пациенток с экспрессией Ki-67/p16 – средняя (2+) у 25,0% пациенток с LSIL и высокая (3+) – у 100% с HSIL. Другие авторы, изучавшие 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 у небеременных. Соответственно, корреляция между экспрессией Ki-67/p16 и степенью CIN более выражена у небеременных, тогда как у беременных она оказалась низкой. По мнению исследователей, данный факт может указывать на то, что беременность тормозит образование онкобелков-регуляторов клеточного цикла и тем самым препятствует канцерогенезу (Ciavattini A. et al., 2017).

В настоящем исследовании определена зависимость уровней Ki-67/p16 от типов ВПЧ и вирусной нагрузки (Рисунок 3). Так, для групп ДНК ВПЧ А9 (16, 31, 33, 35, 52, 58 типы) отмечена высокая вирусная нагрузка, составившая 6,13 (SD 1,71)  $\text{lg}/10^5$  кл при экспрессии онкомаркеров ( $p=0,01$ ) и 4,1 (SD 0,32)  $\text{lg}/10^5$  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)  $\text{lg}/10^5$  кл – при их отсутствии ( $p=0,001$ ).

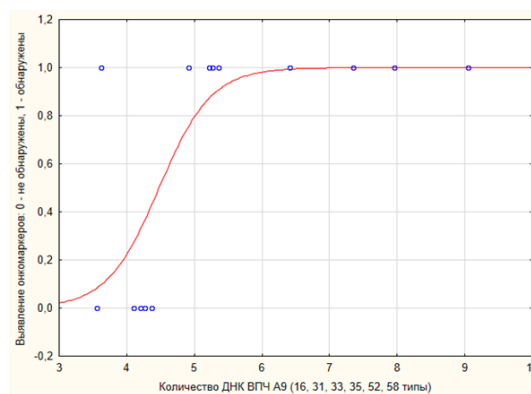


Рисунок 3 — Ассоциация количества ДНК ВПЧ ВКР А9 и выявления экспрессии белков-онкомаркеров Ki-67 и p16

Статистически значимая ассоциация количества ДНК ВПЧ А9 и экспрессии белков-онкомаркеров была подтверждена с помощью логит-регрессионной модели ( $\chi^2=8,64$ ;  $p=0,003$ ) с чувствительностью 100% и специфичностью 89,0%.

Полученные в ходе данного 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 предсказать исход CIN2 с большей вероятностью 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). Так, для 16, 39 и 58 типов ВПЧ экспрессия гена *VEGFA* была статистически значимо выше по сравнению с контролем и составляла более  $5 \lg/10^5$  клеток, при чем 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 *VEGFA* может свидетельствовать о плохом прогнозе CIN, его 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 отсутствии поражений ШМ) отмечался в 1,5-2 раза более высокий уровень экспрессии гена *TGF-b*, причем максимально для 16 типа –  $31,3$  против  $15,5 \lg/10^5$  клеток в контроле ( $p < 0,05$ ). TGF-b относится к группе цитокинов и контролирует

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

Тип ВПЧ	VEGFA	TGF-b	BCL-2	BAG1	BAX
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

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.

В настоящем исследовании выявлено, что для ВПЧ типов 16, 52 и 58 экспрессия *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 *BCL-2* способствует индукции генетической нестабильности в диспластических эпителиальных клетках и развитию инвазивной карциномы.

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. Он также связывается и модулирует функции *BCL-2* и белков теплового шока. Повышенная экспрессия *BAG-1* обнаружена в различных линиях опухолевых клеток и раковых тканях, и ее определение экспрессии может быть полезно для дифференциальной диагностики между LSIL и HSIL/SCC. В ходе настоящего исследования установлено, что в образцах HSIL экспрессия *BAG-1* почти в 2 раза выше ( $1,54 \lg/10^5$  кл) по сравнению с контролем ( $0,99 \lg/10^5$  кл,  $p < 0,05$ ) и по сравнению с образцами при отсутствии HSIL (соответственно  $1,54$

против  $0,87 \lg/10^5$  кл,  $p < 0,05$ ), а также статистически значимо выше по сравнению с LSIL (соответственно  $1,54$  против  $1,08 \lg/10^5$  кл,  $p < 0,05$ ).

*BAX* – член семейства генов *BCL-2* и, в отличие от других генов, действует как активатор апоптоза с помощью белка-супрессора опухолей p53. Принято считать, что повышенная экспрессия гена *BAX* ассоциируется с уменьшением риска онкотрансформации, однако в настоящем исследовании ее показатели соответствовали контрольным значениям (при LSIL –  $0,10 \lg/10^5$  кл, при HSIL –  $0,08 \lg/10^5$  кл, в контроле –  $0,99 \lg/10^5$  кл,  $p > 0,05$ ). Отметим также, что при LSIL повышалась экспрессия только гена *VEGF-A*, а при HSIL – всех генов (кроме *BAX*).

Таким образом, в присутствии некоторых типов ВПЧ ВКР выявлено повышение экспрессии генов, ответственных за пролиферацию и торможение апоптоза. Однако степень влияния каждого из них на процесс прогрессирования поражений ШМ и значение их совокупных эффектов остается неясной. Дальнейшие исследования позволят прояснить молекулярные аспекты взаимосвязи между ВПЧ, экспрессией генов и прогрессированием SIL, точнее прогнозировать риск РШМ у беременных.

Проведенный анализ показал, что при сочетании ВПЧ и ВПГ бактериальная картина биоценоза существенно не изменяется, выделение большинства ВПЧ ВКР оказалось ниже, равно как и экспрессия генов *VEGFA* и *TGF-b*, а также *BCL-2*, однако, значения последнего были выше по сравнению с контролем.

В литературе нет единого мнения относительно сосуществования вирусной микст-инфекции и биотопа влагалища и 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, на фоне инфицированности ВПГ отмечено лишь снижение пула УПМ, не влияющей на развитие дисбиоза. Содержание лактобактерий, факультативно-анаэробной и аэробной групп бактерий статистически значимо не отличались в подгруппах с ВПГ и без него. Герпес-носительство оказалось связано со снижением количественных значений ВПЧ ВКР типов 31, 33, 39, 56 и 58. То есть, в присутствии вирусов герпеса выделение большинства ВПЧ ВКР оказалось ниже.

Совместное носительство ВПЧ и ВПГ в настоящем исследовании снижало экспрессию генов *VEGFA*, *TGF-b*, в том числе по отношению к показателям у женщин без вирусов (контроль). Вместе с тем на фоне ВПЧ ВКР 16, 33 типов был отмечен повышенный уровень экспрессии гена *TGF-b*, а одновременное носительство герпес-вирусов статистически значимо снижало этот уровень, как против показателя у лиц только с ВПЧ, так и против контроля. Также одновременное носительство вирусов двух видов понижало экспрессию гена *VEGF-A* по сравнению как с пациентками только с ВПЧ, так и с контролем. На уровень нормализованной экспрессии остальных изученных генов одновременное носительство вирусов ВПЧ и ВПГ не влияло.

Анализ данных 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, эверсия ЦК, чаще характерная для первобеременных. Поражения ШМ, характерные для LSIL и HSIL, обычно имели те же признаки, что и у небеременных женщин.

С наибольшей частотой встречались кольпоскопические картины, характерные для воспалительных заболеваний ШМ (80,2%), что значительно выше по сравнению с ВПЧ-отрицательными (28,9%,  $p < 0,0001$ ). Отмечено, что выявляемость LSIL при цитологическом исследовании была ниже, чем при кольпоскопии (соответственно 4,4% против 14,3%,  $p = 0,002$ ), выявляемость HSIL оказалась сопоставимой (соответственно 1,7% против 5,0%,  $p = 0,14$ ), что свидетельствует о характерном риске гипердиагностики поражений ШМ преимущественно легкой степени при кольпоскопии, и ввиду трудностей интерпретации кольпоскопических картин у беременных из-за особенностей, обусловленных изменениями ШМ, связанных с гормональными влияниями в период беременности.

Беременность, являясь физиологическим состоянием, тем не менее, имеет психологические особенности, проявляющиеся эмоциональной неустойчивостью, раздражительностью, повышенной чувствительностью, мнительностью и в частных случаях – неадекватной самооценкой (Порсохонова Д.Ф. и соавт., 2016). В литературе последних лет отмечается, что выявление ВПЧ воспринимается 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 РШМ и нарушения фертильности в будущем.

В результате проведенного исследования выявлено, что беременные женщины, которые имели положительный тест на ВПЧ, были значительно более тревожными и расстроенными, чем женщины, у которых тест на ВПЧ был отрицательным. Изучение психологических особенностей когорты ВПЧ+ показало, что у этих женщин в 2 раза чаще выявлялась личностная тревожность высокого уровня, нежели у беременных без ВПЧ (соответственно 44,5% против 22,9%,  $p < 0,001$ ), и в 2,7 раз чаще – ситуативная тревожность высокого уровня (соответственно 50,5% против 18,9%,  $p < 0,001$ ). При этом у первобеременных женщин, имевших положительный результат на ВПЧ, личностная и ситуативная тревожность оказалась статистически значимо выше, чем у повторобеременных (74,6% против 27,6% и 55,2% против 35,6% соответственно,  $p = 0,029$ ).

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 в первую очередь с беспокойством/страхом возникновения РШМ (ОШ=2,15; 95% ДИ: 1,28-3,62,  $p=0,004$ ), а также с опасениями относительно возможности 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 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). Другими авторами отмечается также, что высокая тревожность повышает риск невынашивания беременности (ОШ = 1,91; 95% ДИ: 1,50–2,44) (Y. Wang et al., 2021) и ПвР (ОШ = 3,55, 95 % ДИ 1,62–7,82) (Aldunate M. et al., 2015). Учитывая полученные данные, беременные женщины с положительным ВПЧ-статусом и высокими показателями тревожности нуждаются в поддержке специалиста и коррекции психологического состояния.

Изучение катанеза у 19 пациенток из 20, имевших поражения ШМ различной степени тяжести во время беременности, показало, что полная редукция интраэпителиальных поражений (до NILM) произошла у 47,4% пациенток, уменьшение степени поражения до меньшей – у 26,3% и у 26,3% поражения сохранялись после родов. В этой группе не наблюдалось прогрессии атипических изменений ШМ после родов, а также не было выявлено тяжелых поражений ШМ (CIN3) по данным биопсии после родов (Таблица 4).

Отмечено, что полная редукция поражений ШМ происходит только при LSIL и инфицировании преимущественно не-16 типами ВПЧ и их элиминации после родов либо снижении вирусной нагрузки 16 типа в среднем до 3,8 (SD 1,0)  $\lg / 10^5$  кл. Снижение степени выраженности HSIL до LSIL происходит при уменьшении вирусной нагрузки ВПЧ 16 типа ниже 6,0  $\lg / 10^5$  кл., в среднем 5,5 (SD 0,40)  $\lg / 10^5$  кл.

Сравнивая полученные результаты с данными других авторов, следует отметить, что показатели редукции поражений ШМ, в основном, совпадали. Так, по сведениям Suchonska B. et al. (2020) регресс наблюдался у 47,1% обследованных ими пациенток. По данным других авторов, диапазон регресса LSIL в течение двух лет достигает 90% (R. Luttmer et al., 2016; Hong D.K. et al., 2019). Есть мнение, что общая частота регрессии HSIL достигает 70%, вне зависимости от способа родоразрешения.

Особую когорту пациенток с ПВИ сформировали 127 женщин, у которых выявлено рецидивирующее течение дисбиоза влагалища за счет УПМ. Исследователи, изучающие взаимное влияние ВПЧ, дисбиоза и беременности, чаще прочих вопросов ставили следующий: может ли быть ВПЧ предиктором невынашивания или недонашивания беременности? Изучая влияние ВПЧ-инфекции на течение беременности, была сделана попытка на него ответить.

Таблица 4 — Результаты катамнеза пациенток после родов

№	Цитология		Тип ВПЧ и вирусная нагрузка, lg / 10 <sup>5</sup> клеток		Динамика вирусной нагрузки
	Во время беременности	После родов	Во время беременности	После родов	
Редукция поражений					
1	LSIL	NILM	16 – 4,1	16 – 4,0	снижение
2	LSIL	NILM	16 – 5,5	16 – 2,5	снижение
3	LSIL	NILM	51 – 5,0 56 – 4,1	отсутствует отсутствует	элиминация элиминация
4	LSIL	NILM	16 – 3,1	отсутствует	элиминация
5	LSIL	NILM	31 – 4,2	отсутствует	элиминация
6	ASCUS	NILM	52 – 3,1	отсутствует	элиминация
7	ASCUS	NILM	16 – 6,3	16 – 6,3	без динамики
8	ASCUS	NILM	33 – 4,5 52 – 5,3	отсутствует 52 – 0,6	элиминация снижение
9	ASCUS	NILM	16 – 5,6 52 – 6,0	отсутствует 52 – 3,1	элиминация снижение
Снижение степени поражения					
10	HSIL	LSIL	16 – 6,9 31 – 5,4	16 – 5,9 отсутствует	снижение элиминация
11	HSIL	LSIL	16 – 7,1	16 – 5,1	снижение
12	LSIL	ASCUS	16 – 7,3	16 – 5,3	снижение
13	LSIL	ASCUS	16 – 6,0	16 – 3,7	снижение
14	LSIL	ASCUS	52 – 5,3	отсутствует	элиминация
Без динамики					
15	HSIL	HSIL	16 – 7,6	16 – 6,6	снижение
16	LSIL	LSIL	16 – 6,3	отсутствует	элиминация
			31 – 6,2 45 – 6,3	31 – 4,9 45 – 5,2	снижение снижение
17	LSIL	LSIL	31 – 7,9	31 – 4,4	снижение
			39 – 6,2	39 – 3,8	снижение
18	ASCUS	ASCUS	16 – 3,5	отсутствует	элиминация
19	ASCUS	ASCUS	16 – 3,0	16 – 5,0	повышение
			31 – 4,6	отсутствует	элиминация

Результаты анализа сопряжённости между исходами беременности (ПвР и СВ) и выявленными факторами риска представлены в Таблицах 5 - 6.

Особое значение приобретает оценка микробиоты влагалища и выявление спектра УПМ. В ходе исследования было установлено, что наличие онкогенных типов ВПЧ и рецидивов дисбиоза у будущей матери ассоциировано с повышением частоты невынашивания и недонашивания беременности. Так, суммарно в когорте 88 беременных с рецидивирующим дисбиозом влагалища ПвР в сроках 22-36 нед были зарегистрированы у 15,9% и у 5,7% (всего – 19,6%) произошел СВ до 22 недель беременности (в контрольной группе - 2,5%).



Таблица 5 — Результаты анализа сопряженности ПР (ранее 37 недели беременности) с факторами риска анамнеза и результатами лечения рецидивирующего дисбиоза влагалища

Факторы риска	$\chi^2$	p	TK <sub>корр</sub>	Характеристика связи
Анамнез				
ПвР	63,76	0,0001	0,751	Сильная
СпВ	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)	63,76	0,0001	0,434	Средняя
ASCUS	73,22	0,0001	0,465	Средняя

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

Полученные результаты созвучны современной парадигме повышения риска ПвР в пациенток с БВ при наличии ПвР в анамнезе (Kahwati L.C. et al., 2020).

Таблица 6 — Результаты анализа сопряженности СВ (13–22 недели беременности) с факторами риска анамнеза и настоящей беременности

Факторы риска	$\chi^2$	p	V-коэффициент Крамера	Характеристика связи
Анамнез				
ПР	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 (БВ + АВ)	27,22	0,0001	0,525	Сильная
Рецидив БВ	7,68	0,02	0,491	Средняя

Вместе с тем у 30,1% обследованных пациенток данной когорты ююд обнаружен 16 тип ВПЧ, что 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 Фемофлор 16 анаэробные бактерии в обеих группах были обнаружены в сопоставимых количествах (соответственно 35,9% и 34,0%, p=0,96). Сочетание анаэробных с аэробными микроорганизмами встречалось у 33,3% – в III (1) группе и у 55,3% пациенток – в III (2) (p=0,07). Различными были доли пациенток в группах, у которых во

влагалищном отделяемом анаэробные бактерии сочетались с грибами: в III (1) группе – 30,8%, в III (2) – 10,6% ( $p=0,04$ ). Таким образом, сочетанная инфекция присутствовала в обеих группах (соответственно 65,8% и 59,5%, в обеих группах – 62,6%). Сочетанные инфекции при дисбиозах влагалища у небеременных с ВПЧ также составляют большую долю – 57,4% (Kero K. et al., 2017).

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 в содержимом влагалища отсутствовали *Lactobacillus spp.*

По результатам цитологического исследования мазков ШМ отмечено наличие воспалительного типа у 35,9% и 34,0% пациенток соответствующих 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 с частотой 12,8%, LSIL – у 11,6%, HSIL – у 1,1%.

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 – антибактериальное 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 условно-патогенной микрофлоры 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 108 ГЭ/мл ( $p < 0,0001$ ).

Через 3 мес после лечения выполненный лабораторный контроль у части пациенток выявил присутствие анаэробно-аэробной флоры (38,5% против 5,1% по сравнению с результатами непосредственно после лечения ( $p=0,001$ ) в III (1) группе; 14,9% против 2,1% ( $p=0,07$ ) соответственно в III (2) группе (межгрупповые различия -  $p=0,03$ ). С учетом клинической картины и лабораторных данных ситуация была оценена как рецидив, риск которого у пациенток, леченных клиндамицином, был 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 у 20,5% и 8,5% пациенток соответственно БВ, сочетанного с аэробными микроорганизмами ( $p=0,19$ ). *Lactobacillus spp.* в количестве более 80% от общей бактериальной массы образца через 3 мес после лечения определяли у 51,3% и 83,0% пациенток ( $p=0,004$ ) в соответствующих группах. *Candida albicans* в сравниваемых группах отсутствовали.

Интересно, что после проведенного курса лечения и исчезновения воспалительной реакции наблюдалась редукция эпителиальных изменений неясного значения, при этом доля пациенток с ASCUS в группе III (1) составляла 4,9% против 12,2% до лечения и в III (2) – соответственно 4,3% против 12,8%, без значимых различий между группами ( $p=0,71$ ).

При этом доля пациенток с LSIL не изменилась ни непосредственно после лечения, ни через 3 мес, и оставалась стабильной (соответственно 9,8% и 10,6%,  $p=0,77$ ). В одном наблюдении в III (2) группе произошла редукция HSIL (но сделать однозначный вывод о наличии взаимосвязи не представляется возможным).

Таким образом, частота выздоровления после проведенного курса лечения в обеих группах была сопоставима, однако рецидивы дисбиоза в два раза чаще наблюдались в группе, получавшей только антибиотик, в их структуре преобладал БВ, сочетанный с аэробными микроорганизмами. Доминирование лактобактерий в микробиоте влагалища рассматривалось как критерий снижения риска возникновения рецидива заболевания при назначении повторного обследования после лечения с целью мониторинга его эффективности.

Успешность двухэтапной терапии при рецидивирующих дисбиозах влагалища была продемонстрирована в отечественных исследованиях БИОС (Радзинский В.Е. и соавт., 2011) и БИОС 2 среди небеременных женщин (Подзолкова Н.М. и соавт., 2020). Эффективность комбинированных схем лечения у беременных женщин с ВПЧ-инфекцией ранее не изучалась.

В ходе исследования сильная сопряженная связь была обнаружена между ПвР и такими факторами риска как ПвР в анамнезе ( $\chi^2=63,76$ ,  $p=0,0001$ , тетракорический коэффициент корреляции (ТКкорр) = 0,751) и отсутствие эффекта от лечения дисбиоза ( $\chi^2=118,79$ ,  $p=0,0001$ , ТКкорр = 0,725). Установлено, что СВ тесно коррелируют с ПвР в анамнезе ( $\chi^2=4,74$ ,  $p=0,03$ ,  $VK = 0,658$ ), отсутствием эффекта от лечения дисбиоза ( $\chi^2=31,17$ ,  $p=0,0001$ ,  $VK=0,525$ ), а также его рецидивирующим течением, как в анамнезе ( $\chi^2=29,54$ ,  $p=0,0001$ ,  $VK=0,511$ ), так и во время настоящей беременности ( $\chi^2=27,22$ ,  $p=0,0001$ ,  $VK=0,525$ ), и наличием LSIL и HSIL до наступления настоящей беременности ( $\chi^2=31,44$ ,  $p=0,0001$ ,  $VK=0,528$ ).

Положение об отсутствии эффекта терапии дисбиоза влагалища на продолжительность гестации не подтвердилось в настоящем исследовании. Так, СВ до 22 недель беременности был отмечен у 7,3% и 4,3% пациенток групп III (1) и III (2) соответственно ( $p=0,88$ ), а в контроле – 2,5%, то есть значимой разницы в зависимости от полученного вида лечения РДВ не было, она отсутствовала также и при сравнении с контролем (соответственно  $p=0,70$  и  $p=0,57$ ). Сравнение риска СВ в обеих группах III (1) и III (2) с контролем свидетельствует об их сопоставимости (ОШ=2,27; 95% ДИ: 0,27-18,83,  $p=0,74$ ) после лечения, что свидетельствует о положительном влиянии лечения РДВ на риск выкидышей. Структура ПР по срокам завершения настоящей беременности была сопоставима между группами III (1) и III (2). Суммарно среди 88 беременных

у 15,9% произошли ПвР в сроках 22–36 нед. Риск ПвР суммарно в обеих группах по сравнению с контролем оказался сопоставим (ОР=7,38; 95% ДИ: 0,94–21,79,  $p=0,06$ ) после проведенного лечения, что свидетельствует о положительном влиянии коррекции рецидивирующего дисбиоза влагалища на риск ПР.

Полученные результаты совпадают с мнением некоторых авторов о положительном влиянии лечения БВ на частоту досрочного завершения беременности. Так, в систематическом обзоре Kahwati L.C. et al. (2020) представлены две работы, в которых описано лечение клиндамицином и сообщалось о статистически значимом снижении 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 проведенного исследования, анализа его результатов и данных, опубликованных другими авторами, был разработан алгоритм ведения беременных с учетом рисков, ассоциированных с заболеваниями ШМ и ВПЧ-инфекции (Рисунок 4).

Предложенный алгоритм основан на полученных данных о влиянии ВПЧ-инфекции на частоту и структуру заболеваний ШМ, большинство из которых – воспалительные, а также на выявленную ассоциацию ПВИ, развития и рецидивов дисбиоза влагалища, включая вагинальные инфекции, что требует комплексной диагностики болезней ШМ, включая CIN, мониторинга нарушений микробиоценоза влагалища, оценки риска преждевременного завершения беременности (СВ и ПвР). Разработанный алгоритм позволит повысить эффективность диагностики и терапии заболеваний ШМ в период гестации, стратифицировать женщин по степени риска преждевременного завершения беременности, прогрессии плоскоклеточных интраэпителиальных поражений ШМ и персонализировать тактику ведения в целях минимизации персонального риска.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВПЧ-инфекция рассматривается в качестве одной из ведущих причин интраэпителиальных поражений шейки матки. Кроме того, у беременных, инфицированных ВПЧ наблюдаются также неблагоприятные исходы беременности, таких как самопроизвольный аборт, преждевременные роды. Данные о степени влияния ВПЧ на эпителиальные клетки шейки матки, а также регрессии и прогрессии диагностированной SIL во время беременности до настоящего времени дискутируются. Не разработаны общепринятые подходы к ведению беременных с ВПЧ, профилактике возможных неблагоприятных влияний инфекции на ее исходы.

Полученные данные в ходе исследования представлены на основании инновационной методики обследования беременных, инфицированных ВПЧ, что позволило расширить представления о патогенезе заболевания.

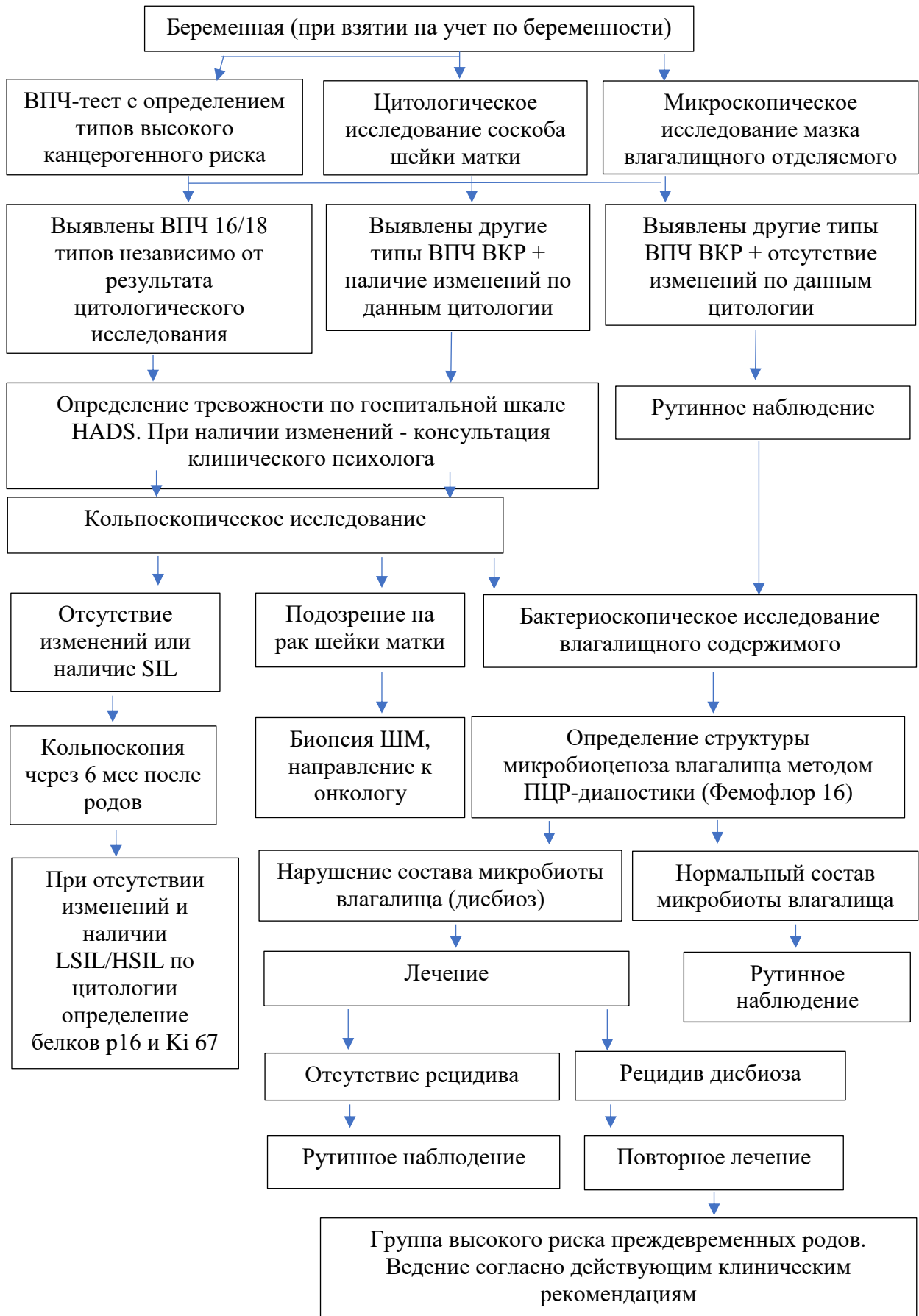


Рисунок 4 — Схема алгоритма диагностики и лечебно-профилактических мероприятий у ВПЧ-инфицированных беременных

Установлено, что ВПЧ не является независимым фактором риска неблагоприятного исхода беременности, однако может потенцировать негативное влияние других инфекций при беременности. Рост патогенной микрофлоры в норме подавляется *Lactobacillus spp.*, которые преобладают во влагалищной микрофлоре. При нарушениях цервиковагинальной микрофлоры снижается количество *Lactobacillus spp.*, и наблюдается активный рост анаэробных видов, характерных для бактериального вагиноза, для которых доказано наличие ассоциации с неблагоприятными акушерскими исходами. Анаэробные бактерии могут также играть роль в развитии и персистенции ВПЧ-инфекции. Установлено, что у пациенток с ВПЧ значительно меньше *Lactobacillus spp.* по сравнению с неинфицированными пациентками. Полученные данные свидетельствуют о сложной взаимосвязи между влагалищной микрофлорой, ВПЧ и CIN.

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 абсолютно доминируют воспалительные болезни (96,1%,  $p = 0,0002$ ), а удельный вес LSIL (при отсутствии HSIL) составляет 0,5% ( $p < 0,01$ ).

3. Факторами риска заболеваний шейки матки у инфицированных ВПЧ беременных следует считать: 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,  $p = 0,05$ ). Факторами риска инфицирования ВПЧ являются отсутствие регулярного скрининга (OR = 5,49; 95% ДИ: 2,70-11,17,  $p < 0,0001$ ), внебрачные отношения (OR = 3,53; ДИ: 2,21-5,62,  $p < 0,0001$ ), смена более четырех половых партнеров за три года (OR = 2,73; ДИ: 1,23-6,05,  $p = 0,02$ ).

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% присутствует

*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 сопоставимой микробиоту обеих точек забора биоматериала.

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%). Вероятность развития LSIL/HSIL увеличивается до 80% при концентрации *Lactobacillus spp.* ниже 5,4 lg / 10<sup>5</sup> клеток ( $\chi^2=8,0$ ;  $p=0,005$ , чувствительность – 65%, специфичность – 69%).

6. В спектре вирусных типов у беременных, инфицированных ВПЧ, преобладают 16 (24,7%) и 18 (19,2%) типы, в меньшей степени – 31 и 51 (соответственно 11,0% и 6,6%). Среднее число выявленных типов ВПЧ составляет 1,2 (SD 0,4) на одну беременную. Сильная положительная связь выявлена для 16 типа ВПЧ и *Atopobium vaginae* (коэффициент корреляции – 0,52). Средний количественный показатель вирусной нагрузки для всех типов ВПЧ составляет 5,53 (SD 1,44) lg / 10<sup>5</sup> клеток, наибольший показатель выявлен для 16 типа – 8,30 (SD 1,60) lg / 10<sup>5</sup> клеток, что свидетельствует в пользу повышения риска HSIL.

7. У 60,9% беременных, инфицированных ВПЧ высокого канцерогенного риска, выявляются онкомаркеры пролиферативной активности опухоли (Ki-67) и белок ингибитор циклин-зависимых киназ (p16/ink4a), причем интенсивность экспрессии Ki-67/p16/ink4a является средней (2+) у 25% пациенток с LSIL и максимальной (3+) – у 100% беременных с HSIL. 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. Инфицированность ВПЧ высокого канцерогенного риска у беременных сопряжена с увеличением в сравнении с беременными без ВПЧ-инфекции экспрессии генов пролиферации и ингибиторов апоптоза, таких как фактор роста эндотелия сосудов *VEGFA*, трансформирующий фактор роста *TGF- $\beta$* , белки регуляторы (блокаторы) апоптоза *BAG-1* и *BCL-2*. Эти изменения статистически значимо выше для ВПЧ 16 типа. При LSIL преимущественно повышается экспрессия генов *VEGFA*, при HSIL – всех генов, кроме трансформирующего фактора роста *BAH*, активирующего апоптоз.

9. При сочетании инфицированности ВПЧ и простым герпесом 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 *VEGFA*, *TGF- $\beta$*  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 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, инфицированных ВПЧ, в сравнении с беременными без ВПЧ, в 2,7 раза чаще выявляется личностная тревожность высокого уровня (соответственно 44,5% против 22,9%; ОШ=2,69; 95% ДИ: 1,66-4,35,  $p<0,001$ ), и в 4,4 раза чаще – ситуативная тревожность высокого уровня (соответственно 50,5% против 18,9%; ОШ=4,39; 95% ДИ: 2,65-7,25,  $p<0,001$ ). У ВПЧ-инфицированных первобеременных личностная и ситуативная тревожность значительно выше, чем у повторобеременных (соответственно 74,6% против 27,6% и 55,2% против 35,6%,  $p=0,029$ ). Психологическая реакция пациенток на информацию об инфицировании ВПЧ связана со страхом возможного развития рака шейки матки (ОШ=2,15; 95% ДИ: 1,28–3,62,  $p=0,004$ ) 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 папилломавирусной инфекцией и рецидивирующим дисбиозом влагалища завершается досрочно (в группе без ВПЧ и рецидивирующего дисбиоза – 2,5%,  $p<0,001$ ). Имеет место сильная сопряженная связь между преждевременными родами и такими факторами, как преждевременные роды в анамнезе ( $\chi^2=63,76$ ,  $p=0,0001$ , ТКкорр = 0,751) и отсутствие эффекта от лечения дисбиоза ( $\chi^2=118,79$ ,  $p=0,0001$ , ТКкорр = 0,725), а также между самопроизвольным выкидышем и отсутствием эффекта от лечения дисбиоза ( $\chi^2 = 31,17$ ,  $p = 0,0001$ , VKK = 0,525), а также 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 досрочного 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 риска, ассоциированного с заболеваниями шейки матки и ВПЧ-инфекцией, позволяет повысить эффективность диагностики и терапии заболеваний шейки матки в период гестации, стратифицировать женщин по степени риска преждевременного завершения беременности, прогрессии плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки и персонифицировать тактику ведения в целях его минимизации.

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

1. При наличии патологических изменений ШМ на этапе прекоцепции в комплекс рутинных диагностических мероприятий следует включать ПЦР-исследование на ВПЧ с его типированием.

2. При взятии на учет по беременности всем женщинам в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями следует рекомендовать цитологическое исследование мазков с экзо- и эндоцервикса шейки матки и микроскопическое исследование мазка влагалищного содержимого. ПЦР-исследование на ВПЧ с его типированием целесообразно выполнять беременным, имеющим факторы риска репродуктивных потерь.

2. При выявлении ВПЧ высокого канцерогенного риска 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.

3. При выявлении ВПЧ любых из 14 типов высоко канцерогенного риска и при наличии LSIL/HSIL по данным цитологического исследования в период гестации целесообразно выполнить кольпоскопическое исследование.

4. Оценку кольпоскопических картин следует осуществлять с учетом особенностей, обусловленных беременностью, для исключения возможных гипер- или гиподиагностики. Гипердиагностике поражений шейки матки способствуют значительная реакция метапластического эпителия на воздействие 3% уксусной кислотой, децидуолизация стромы и воспалительная реакция, гиподиагностике – выраженное кровоснабжение шейки матки и наличие большого количества слизи. Для повышения интерпретации кольпоскопических картин целесообразно использовать авторский кольпоскопический атлас.

5. Любые интраэпителиальные поражения шейки матки не выше HSIL не являются показанием для выполнения биопсии во время беременности. Следует повторить кольпоскопию через 6–8 недель с после родов.

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

7. При выявлении дисбиоза влагалища необходима его коррекция с учетом выявленных возбудителей, согласно действующим клиническим рекомендациям. При рецидивирующем течении дисбиоза влагалища должно быть проведено двухэтапное лечение с использованием антисептиков и лиофилизата ацидофильных лактобактерий.

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

9. Беременных с рецидивирующим течением дисбиоза влагалища и верификацией ПВИ до- или во время текущей гестации рекомендуется выделять в группу высокого риска по самопроизвольному выкидышу и преждевременным родам и реализовать целенаправленные профилактические мероприятия согласно действующим клиническим рекомендациям.

**Перспективы дальнейшей разработки темы.** Перспективными следует считать исследования, направленные на поиск результативных биомаркеров риска прогрессирования интраэпителиальных поражений ШМ высокой степени во время беременности и/или в послеродовом периоде, доступных для использования в рутинной практике, а также на уточнение механизмов влияния гормонального паттерна и иммунной системы на естественное течение ВПЧ-инфекции и интраэпителиальных поражений ШМ низкой и высокой степени в период гестации. Сохранят 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. Аргонеплазменная 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. Аргонеплазменная 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. Ордянц. — 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-anamnestические 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. № 5. — 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. Демпиляция и эпиляция интимной зоны: косметический тренд и медицинский риск / Г.Б. Дикке, Т.Н. Бебнева, О.В. Богдасhevская // *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 *VEGFA*, *TGF- $\beta$* , *BCL-2*, *BAG1*, контролирующих пролиферацию и подавляющих апоптоз. Вероятность реализации рисков усугубляется снижением в период гестации диагностической значимости рутинных методов диагностики, включая кольпоскопию. Разработан алгоритм ведения беременных, основанный на концепции риска, ассоциированного с заболеваниями ШМ и ВПЧ-инфекцией, который позволяет повысить эффективность диагностики и терапии заболеваний ШМ в период гестации, стратифицировать

женщин по степени персонального риска преждевременного завершения беременности, прогрессии плоскоклеточных интраэпителиальных поражений ШМ и персонифицировать тактику ведения в целях его минимизации.

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

Bebneva Tamara Nikolaevna

(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 VEGFA, TGF- $\beta$ , 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. An algorithm for the management of pregnant women based on the concept of risk associated with CMM diseases and HPV infection has been developed, which makes it possible to increase the effectiveness of diagnosis and therapy of CMM diseases during gestation, stratify women according to the degree of personal risk of premature termination of pregnancy, progression of squamous intraepithelial lesions of CMM and personalize management tactics in order to minimize it.