

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса
Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

На правах рукописи

БЕБНЕВА

Тамара Николаевна

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

3.1.4. Акушерство и гинекология

Научный консультант:
заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор
Хамошина Марина Борисовна

Москва — 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ЗАБОЛЕВАНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ У БЕРЕМЕННЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	20
1.1 Распространенность заболеваний шейки матки и папилломавирусной инфекции у беременных	20
1.2 Влияние заболеваний шейки матки на течение беременности	24
1.3 Диагностика заболеваний шейки матки в период гестации	37
1.4 Особенности ведения пациенток с заболеваниями шейки матки во время и после беременности	43
ГЛАВА 2. БАЗА, ДИЗАЙН, КОНТИНГЕНТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	50
2.1 База, дизайн и контингент исследования.....	50
2.2 Методы исследования.....	57
2.2.1 Общеклинические методы	57
2.2.2 Специальные методы	58
2.2.3 Инструментальные методы	63
2.2.4 Оценка психологического статуса беременных	65
2.3 Методы лечения	66
2.4 Статистические методы анализа.....	69
ГЛАВА 3. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ У БЕРЕМЕННЫХ И ИХ КЛИНИКО- СОЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА (РЕЗУЛЬТАТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)	72
3.1 Распространенность папилломавирусной инфекции и заболеваний шейки матки у беременных	72
3.2 Клинико-социальная характеристика беременных, инфицированных вирусом папилломы человека	73
3.3 Результаты лабораторного обследования беременных, инфицированных вирусом папилломы человека.....	77

ГЛАВА 4. ФАКТОРЫ РИСКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ И ПРЕДИКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ У БЕРЕМЕННЫХ (РЕЗУЛЬТАТЫ КОГОРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ).....	80
4.1 Сравнительная клинико-социальная характеристика обследованных беременных	80
4.2 Анализ факторов, влияющих на риск заболеваний шейки матки и инфицирования ВПЧ.....	91
4.3 Результаты клинико-лабораторного обследования беременных	95
4.3.1 Частота встречаемости поражений шейки матки	95
4.3.2 Характеристика микробиоценоза влагалища и цервикального канала обследованных пациенток.....	96
4.4 Современные методы диагностики и их прогностическая значимость при интраэпителиальных поражениях у беременных, инфицированных вирусом папилломы человека	103
4.4.1 Типирование вирусов папилломы человека	103
4.4.2 Определение вирусной нагрузки	104
4.4.3 Экспрессия молекулярных маркеров Ki-67 и p16/ink4a	106
4.4.4 Экспрессия генов апоптоза и пролиферации	109
4.5 Результаты функциональных методов исследования	115
4.5.1 Особенности кольпоскопических картин у беременных.....	115
4.5.2 Психологические особенности беременных женщин, инфицированных вирусом папилломы человека.....	125
4.6 Результаты обследования после родов (катамнез) пациенток, имевших поражения шейки матки во время беременности	128
ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ДИСБИОЗА ВЛАГАЛИЩА И ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА СОСТОЯНИЕ ШЕЙКИ МАТКИ И РИСК ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ЗАВЕРШЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ (РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ).....	136

5.1 Оценка эффективности лечения рецидивирующего дисбиоза влагалища у беременных с папилломавирусной инфекцией.....	136
5.1.1 Медико-социальная характеристика и клинико-лабораторные особенности когорты беременных с рецидивирующим течением дисбиоза влагалища и папилломавирусной инфекцией	136
5.1.2 Результаты комплексного лечения рецидивирующего дисбиоза влагалища у беременных с папилломавирусной инфекцией.....	144
5.2 Оценка риска преждевременных родов и самопроизвольных выкидышей у беременных с папилломавирусной инфекцией и рецидивирующим дисбиозом влагалища	147
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	154
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	180
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	188
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	190

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Рак шейки матки (РШМ) у беременных в период гестации и в течение года после родов выявляется довольно редко. Его распространенность не превышает 0,8–1,5 на 10 000 рождений, составляя порядка 1–3% из числа всех женщин с установленным диагнозом РШМ. Однако в структуре гинекологических раков у беременных РШМ занимает первое место (71,6%). Вместе с тем, на фоне сложившейся устойчивой тенденции к отсроченному материнству, частота его выявления в последние годы растет, преимущественно за счет пациенток более старшего возраста [245]. В Российской Федерации частота встречаемости РШМ в период гестации колеблется от 1:2000 до 1:5000 случаев, в том числе на стадии рака *in situ* он выявляется с частотой 1:770 [58].

Согласно опубликованным данным, частота предраковых заболеваний ШМ у беременных колеблется от 2% до 7%, что, независимо от возраста, сопоставимо с небеременными [269]. По мнению других авторов, во время беременности лишь 1,3–2,7 из 1000 женщин оказываются поражены цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN) той или иной степени [372]. В целом, частота верификации атипии в тканях ШМ у беременных, по данным различных авторов, колеблется в пределах 0,13% - 6,8% [194, 238, 354]. Общий риск развития РШМ при беременности, верифицированного путем биопсии у пациенток с CIN 2–3 степени, довольно низок и не превышает 0,4% [225].

В последнее десятилетие получены убедительные данные в пользу положительной корреляции между инфицированием вирусами папилломы человека (ВПЧ) 16 и 18 типов и уровнями половых стероидных гормонов и хорионического гонадотропина человека. По мнению исследователей, последние действуют синергично с белками ранних генов ВПЧ Е6 и Е7, что способствует активизации процесса метаплазии цервикального эпителия [245].

Прогрессирование тяжести CIN также связывают с уменьшением доли *Lactobacillus spp.* и увеличением пула условно-патогенных (УПМ) и/или патогенных микроорганизмов в структуре микробиоты влагалища [201, 284, 312].

На сегодняшний день данные о состоянии ШМ после родоразрешения в когорте женщин, у которых во время беременности была выявлена CIN, весьма разноречивы. Одни авторы к концу послеродового периода у 50% обследованных изменений не обнаруживали совсем, прогресс был выявлен ими у 2,9%, регресс – у 47,1% [213]. По другим данным, регресс после родов имел место у 37–74% пациенток, прогрессия – лишь у 3,9%, а усугубления до инвазивного рака не наблюдали [333]. В то же время имеются сведения о значимом в сравнении с небеременными, вплоть до десятикратного, увеличении риска рецидива предрака в когорте женщин, пролеченных по поводу CIN в период гестации [39, 49, 252, 370].

Ключевым моментом дискуссии 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 [82, 130, 183].

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 [225, 266]. Однако при персистенции ВПЧ ВКР поражение ШМ может оставаться стабильным либо прогрессировать до HSIL [53]. 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, гораздо хуже [238, 362]. Противники же активной тактики среди прочих приводят такой весомый аргумент в пользу отсроченного лечения, как увеличение риска ПвР в связи с техникой выполнения процедуры эксцизии [352, 354].

Вместе с тем в исследованиях последних лет продемонстрирован более высокий риск ПвР и у пациенток с CIN, не получавших лечения [3532]. Вирусная инфекция ШМ в период гестации может стать причиной восходящего инфицирования, что объясняет более высокую частоту ПвР у пациенток с

нелеченной CIN [298]. В результате метаанализа, обобщившего данные 36 исследований, доказана значимая взаимосвязь между фактом ВПЧ-инфекции и риском ПвР, а также повышением частоты преждевременного излития околоплодных вод (ПИОВ). Отмечено, что папилломавирусная инфекция (ПВИ) сама по себе может быть связана с замедлением роста и антенатальной гибелью плода, а также низкой массой тела ребенка при рождении. Однако, по мнению авторов, достоверность результатов может быть несколько ограничена ввиду неоптимального контроля отклонений в исследованиях [183].

В реальной практике 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 онкогинекологии последних лет имеются оптимистичные сообщения об успешном завершении беременности женщинами в результате лечения ранних стадий РШМ [37, 207, 280].

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 проблемы. 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 как рутинных, так и дополнительных методов диагностики, а также в отношении интерпретации полученных результатов и выбора терапевтической тактики.

Диагностическая ценность цитологического и кольпоскопического методов исследований, используемых во время беременности, заведомо ниже ввиду их недостаточной чувствительности и специфичности [70, 97, 155, 184, 224], а

выполнение биопсии нежелательно по умолчанию, так как вероятность осложнений весьма высока [303, 342, 428].

Обсуждается вопрос значимости определения вирусной нагрузки, которая позволяет прогнозировать вероятность элиминации ВПЧ ВКР либо, напротив, риск прогрессирования до CIN [378]. Имеются данные о том, что вирусная нагрузка с увеличением срока гестации повышается и в III триместре по сравнению с первым возрастает втрое, создавая реальные предпосылки к возникновению и/или прогрессированию патологического процесса в тканях ШМ [378]. Однако некоторые исследователи придерживаются иного мнения и не считают необходимым определять у беременных вирусную нагрузку [283, 399].

В контексте онкориска для характеристики клеточной пролиферации и апоптоза в последнее десятилетие довольно широко используют оценку уровня экспрессии белков Ki-67 и p16 [227, 234, 251, 339, 349]. Однако возможности метода еще не нашли широкого применения в клинической практике, а использование его для прогноза течения CIN у беременных ограничено [214].

Согласно современным представлениям, результативным биомаркером РШМ может служить онкопротеин Е6: в инфицированных 18 типом ВПЧ клетках Е6 способствует развитию опухоли, индуцируя экспрессию эндотелиального фактора роста сосудов А (VEGF-A) через белок p53 [256, 338]. Имеются сведения о том, что уровни экспрессии клеточного опухолевого антигена p53 и VEGF-A обратно пропорциональны друг другу и зависят от эффектов белков ВПЧ [59], однако эти закономерности до конца не раскрыты. Соответственно, и возможности использования факторов роста, биомаркеров пролиферации, онкобелков для оценки риска возможного прогрессирования патологического процесса у конкретной пациентки, особенно при беременности, также еще 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 могут реализовать эффекты своего влияния на процессы пролиферации/трансформации и апоптоз клеток [331,

397]. Однако существующие представления не дают полного понимания этих механизмов и не раскрывают патогенетической роли каждого из вышеперечисленных маркеров, равно как и их совокупностей, в прогрессировании поражений ШМ. Вместе с тем углубленное исследование взаимосвязи экспрессии генов, инфекции ВПЧ и прогрессирования CIN может открыть реальные перспективы эффективного прогноза риска и раннего выявления РШМ во время беременности и/или в послеродовом периоде.

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 опухолевых клеток [417]. Однако число публикаций, посвященных изучению вклада ангиогенных факторов роста в формирование патологических изменений ШМ, невелико, большее внимание уделяется другим внутриклеточным маркерам и параметрам окислительного стресса [178, 255].

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 значительно повышена частота осложнений и неблагоприятных исходов беременности. Niyibizi J. et al. (2020) путем метаанализа доказали увеличение риска ПвР у беременных, инфицированных ВПЧ, в полтора раза ($OR=1,5$; 95% ДИ: 1,19–1,88) [183].

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 [139, 386, 404]. Данные шведского общенационального популяционного исследования показывают, что наличие в анамнезе CIN 3 повышает риск экстремально ранних ПвР ($OШ=3,0$; 95% ДИ: 2,69-

3,34), самопроизвольных ПвР (ОШ=2,12; 95% ДИ: 2,05-2,20), хориоамнионита (ОШ=3,23; 95% ДИ: 2,89-3,62), младенческого сепсиса (ОШ=1,72; 95% ДИ: 1,60-1,86) и ранней неонатальной смертности (ОШ=1,83; 95% ДИ: 1,61-2,09), что суммарно может быть обусловлено и последствиями лечения [3863].

Ассоциации с неблагоприятными акушерскими исходами доказаны и для нарушений состава цервикальной и вагинальной микробиоты со снижением количества *Lactobacillus spp.* и ростом пула анаэробов [304]. Установлено, что аэробные бактерии могут играть роль конфаундера, способствующего персистенции ПВИ [169]. Однако, взаимное влияние ВПЧ и УПМ на частоту и риски преждевременного завершения беременности изучено недостаточно. В последние годы стали появляться публикации, касающиеся психологических реакций пациенток на обнаружение у них такой онкоопасной инфекции, как ВПЧ [239]. 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 [304]. 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 [304].

Таким образом, в настоящее время отсутствуют полные данные о распространенности и структуре заболеваний ШМ у беременных, а также о факторах, их предопределяющих. Недостаточно сведений об особенностях ВПЧ-статуса и биомаркеров канцерогенеза в период гестации.

Не в полной мере раскрыты закономерности процессов, происходящих в патологически измененных тканях ШМ при беременности, не уточнены предикторы риска наличия интраэпителиальных поражений ШМ, а также роль последних в формировании неблагоприятных акушерских исходов, с учетом

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

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

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

1. Установить частоту встречаемости заболеваний шейки матки и папилломавирусной инфекции в популяции беременных, исследовать взаимосвязь структуры заболеваний шейки матки и ВПЧ-инфекции в период гестации.

2. Выявить факторы риска обнаружения ВПЧ-инфекции в период гестации и заболеваний шейки матки в когорте беременных с папилломавирусной инфекцией.

3. Оценить микробиоценоз влагалища и цервикального канала у беременных, инфицированных ВПЧ высокого канцерогенного риска, и определить роль его нарушений в генезе заболеваний шейки матки.

4. Исследовать спектр типов ВПЧ высокого канцерогенного риска, оценить вирусную нагрузку и экспрессию белков онкомаркеров Ki-67 и p16 у беременных с заболеваниями шейки матки и определить их прогностическую значимость в развитии интраэпителиальных неоплазий шейки матки в период гестации и в послеродовом периоде.

5. Оценить экспрессию генов сигнальных путей пролиферации и апоптоза (*VEGF-A*, *TGF- β* , *BCL-2*, *BAG1*, *BAX*) у беременных, инфицированных ВПЧ, а также при ко-инфекции ВПЧ и вирусами простого герпеса.

6. Сравнить диагностическую значимость цитологического и кольпоскопического исследований шейки матки во время беременности и

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

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

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

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

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

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

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

Показано, что при наличии HSIL у беременных, инфицированных ВПЧ 16 типа, увеличивается экспрессия белков-онкомаркеров Ki-67 и p16/ink4a, а также

генов *VEGF-A*, *TGF-b*, *BCL-2*, *BAG1*, что может опосредовать высокий риск прогрессирования неоплазии.

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

Получены приоритетные данные об особенностях психологического статуса беременных, инфицированных ВПЧ, их возможной роли в патогенезе СВ и ПвР, что расширяет представления об эффективности комплексной профилактики преждевременного завершения беременности в рамках целенаправленной психологической помощи на уровне женской консультации.

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

Теоретическая и практическая значимость. Получены приоритетные данные о клинко-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.

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

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

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

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

Важное прикладное значение имеют установленные особенности кольпоскопических картин у беременных, которые описаны в авторском атласе «Кольпоскопия. Атлас. 2 издание». Представленные в иллюстративном материале отличия, характерные для периода гестации, – обобщение уникального клинического опыта в наглядном формате, что позволит врачу-клиницисту правильно интерпретировать данные кольпоскопии и будет способствовать минимизации риска необоснованных, в том числе инвазивных, манипуляций во время беременности.

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

Методология и методы исследования. Настоящее диссертационное исследование основано на общенаучной методологии, использовании системного подхода и принципов доказательной медицины. Поставленные задачи, подчиненные решению цели исследования, были решены в ходе трех его этапов - эпидемиологического, сравнительного когортного и клинического.

Массив данных в необходимом количестве, отражающем репрезентативность выборок, был получен с использованием современных высокоинформативных клинических, лабораторных, инструментальных методов и проанализирован с помощью математико-статистических методов, используемых в медицинских исследованиях [31, 133, 267].

При работе с пациентками были соблюдены юридические и этические требования, предусмотренные международными и российскими законодательными актами. 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.

Положения, выносимые на защиту:

1. Современную популяцию беременных следует рассматривать как контингент высокого риска неблагоприятных исходов гестации, ассоциированных

с заболеваниями шейки матки и папилломавирусной инфекцией. Болезни шейки матки выявляются у 30,3% беременных (в том числе воспалительные – у 27,4%), частота встречаемости LSIL/HSIL составляет 2,5%. ВПЧ-инфекция в период гестации имеет место у 26,0% женщин, ее наличие повышает ($p < 0,0001$) риск заболеваний шейки матки в 10,5 раз ($OR=10,5$; 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, ВПЧ-инфекции и состояние биоценоза влагалища. Вероятность реализации этого риска усугубляется снижением в период гестации диагностической значимости рутинных методов диагностики, включая кольпоскопию.

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

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

5. У беременных с ВПЧ-инфекцией при рецидивирующем течении дисбиоза влагалища суммарная частота самопроизвольных выкидышей и преждевременных

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

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

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов, полученных в диссертационном исследовании, и сделанных на их основании выводов обоснованы репрезентативностью объема выборки исследуемой когорты, подтвержденной необходимыми расчетами для эпидемиологического и клинического этапов исследования, использованием высокоинформативных лабораторных методов исследования, а также лицензированных программ статистической обработки массива данных, предназначенных для медицинских исследований, позволяющих методологически правильно применить научный анализ и адекватно интерпретировать результаты.

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 сформированного массива данных. Самостоятельно осуществлена интерпретация полученных результатов, разработана научная концепция, лично написана диссертационная работа, сформулированы выводы и научные положения, подготовлены публикации по проблематике диссертации.

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).

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

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии и кафедры акушерства и

гинекологии и репродуктивной медицины ФНМО МИ ФГАОУ ВО РУДН (протокол №7 от 21 ноября 2022 года).

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).

Результаты проведенного 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 разделам практической кольпоскопии, диагностики, терапии и профилактики заболеваний ШМ (тематические образовательные программы 18 ч, 36 ч и 72 ч).

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.

ГЛАВА 1. ЗАБОЛЕВАНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ У БЕРЕМЕННЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Распространенность заболеваний шейки матки и папилломавирусной инфекции у беременных

Проблема заболеваний ШМ в современном акушерстве и гинекологии не только стабильно остается одной из наиболее актуальных, но неуклонно продолжает приобретать особую остроту. Особую — прежде всего с точки зрения возникновения и развития злокачественных новообразований, предраковых и воспалительных болезней, которые, согласно современным представлениям, оказывают влияние на течение и исходы беременности [28, 43, 51, 102, 241].

Среди всех гинекологических заболеваний, встречающихся у женщин репродуктивного возраста, удельный вес болезней ШМ составляет порядка 10-15%, при этом доля воспалительных заболеваний в их структуре превышает 60% [0, 41, 98, 140]. Несколько иные данные представляют зарубежные исследователи. Так, Shaki O., Chakrabarty B.K., Nagaraja N. (2018) сообщали о в большинстве своем отрицательных по интраэпителиальной неоплазии (NILM) результатах (52,8%). В обследованной ими когорте были выявлены преимущественно воспалительные заболевания (18,4%) и ASCUS (4,0%), тогда как предраковые состояния встречались гораздо реже: LSIL - 6,8%), и HSIL - 6,0%) [382].

Понимание эпидемиологической ситуации, как в отношении предраковых, так и в отношении доброкачественных и воспалительных заболеваний ШМ, имеет большое значение для целенаправленной профилактики РШМ, поскольку ПВИ является наиболее распространенным у взрослого населения инфекционным заболеванием, для которого доказана роль онкоконфаундера [34, 66, 101, 236, 249, 289, 415]. По оценкам специалистов, вероятность заражения ВПЧ в течение жизни у пациентов любого пола к 45 годам достигает 80% и более [131, 136, 378, 395]. Регистрируемая заболеваемость максимальна у молодых людей и, как правило, связана с началом половой активности [104, 248, 278, 310, 360, 387].

Лонгитудинальные исследования с участием молодых женщин в возрасте от 17 до 24 лет показали, что инфицированность ВПЧ любых типов в этой когорте составляет 15,7–29,4 на 1000 пациенто-месяцев [10, 35, 141, 164, 290, 389].

Систематические обзоры проведенных исследований демонстрируют широкий разброс показателей распространенности ВПЧ у беременных – от 5,5 до 65% [219, 341, 392]. Согласно современным представлениям, переменные, связанные с сексуальным поведением, наличие в анамнезе остроконечных кондилом или инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), а также цитологических аномалий значимо и положительно связаны с выявлением ДНК ВПЧ в период гестации. ВПЧ у беременных по сравнению с небеременными обнаруживается в 2 раза чаще (соответственно 25,3% против 13,0%, $p=0,035$) [359]. Один из обзоров показал, что распространенность ПВИ в трех триместрах составила 18,2%, 14,4% и 19,3% соответственно, при этом ВПЧ 16 типа был наиболее часто идентифицируемым – 3,9% (95% ДИ: 3,40-4,32), а общая распространенность ВПЧ варьировала в зависимости от региона, возраста и типа ВПЧ [405]. В исследовании китайских коллег у беременных с ВПЧ высокого онкогенного риска также лидировал 16 тип (24,2%), на долю 18 типа пришлось 4,5%, на долю остальных типов — 81,1% [270].

Еще один метаанализ [405] подтвердил повышенный риск заражения ВПЧ для когорты беременных, с суммарным ОШ=1,42 (95% ДИ: 1,25–1,61), особенно для лиц в возрасте моложе 25 лет (ОШ=1,79; 95% ДИ: 1,22–2,63).

Однако существует и другая точка зрения. Результаты многих метаанализов и лонгитудинальных исследований последних десятилетий приводят свидетельства того, что инфицированность ВПЧ аналогична как у беременных, так и у небеременных пациенток [91, 226, 324], и отражают точку зрения, что беременных нельзя считать особой группой высокого риска развития ВПЧ-ассоциированных интраэпителиальных поражений и РШМ [62, 64, 293, 373, 398].

Между тем имеются убедительные данные, что риск развития HSIL у ВПЧ-положительных пациенток с аномальным тестом Папаниколау (ПАП-тест) составляет примерно 20% и увеличивается до 33%, если ВПЧ оказался

положительным при двукратном исследовании [232, 429]. Отсутствие организованного скрининга и лечения женщин в прегравидарном периоде ведет к тому, что у 80% женщин заболевания ШМ, в том числе предраковые, обнаруживаются уже во время беременности [200, 244, 298]. Увеличение частоты неопластических заболеваний ШМ отчасти может объясняться неуклонным увеличением среднего возраста беременных женщин (феномен отсроченного материнства) и соответствующим ростом инфицированности ВПЧ [108]. Наиболее высокий риск CIN и РШМ отмечается в возрасте 30-40 лет [5, 38, 145, 372]. При этом у беременных ПВИ выявляется в 10 раз чаще, чем у небеременных женщин, достигая 30-65%, а инфицирование онкогенными типами наблюдается в 20-30% наблюдений, что связывают с особенностями гормонального статуса особенностями иммунного гомеостаза будущей матери [67, 245, 434].

Прогрессирование тяжести CIN связывают также с уменьшением доли *Lactobacillus spp.* и увеличением разнообразия микробиоты влагалища [201]. Проведенный кластерный анализ выявил увеличение тяжести заболевания при инфицировании УПМ, независимо от статуса ВПЧ: нормальный – 20,1%, LSIL – 52,2%, HSIL – 92,3%, инвазивный рак – 40% [172].

По результатам отечественного исследования, в структуре заболеваний ШМ у беременных чаще всего выявляются цервициты (60,3%) и CIN (33,6%) [112]. При этом авторами у 66,6% пациенток подтверждено наличие сочетанной вирусно-бактериальной инфекции, включая ВПЧ. Отмечено, что микст-инфекция сопровождалась значительными нарушениями локального иммунного ответа – снижением концентрации секреторного иммуноглобулина (Ig) А и увеличением уровней Ig G и Ig М. Такие изменения свидетельствуют о наличии воспаления, маркерами которого последние являются.

В одном из популяционных исследований было выполнено сравнение социальных характеристик здоровых беременных и беременных с CIN/РШМ. Авторы обнаружили, что пациентки, имевшие CIN, в среднем были моложе, в то время как женщины с РШМ, как правило, были старше здоровых пациенток. Кроме

того, было показано, что CIN и РШМ чаще обнаруживаются у пациенток с более низким экономическим статусом [372].

РШМ у беременных является достаточно редко встречающимся заболеванием. Его доля составляет 1-3% среди всех случаев рака этой локализации, а заболеваемость в период гестации не превышает 0,8–1,5 на 10 000 рождений [115, 152, 157, 245]. Частота выявления РШМ при беременности в России колеблется от 1:2000 до 1:5000, для карциномы *in situ* она составляет 1:770 беременных [58].

Сведения о влиянии гестации на прогрессирование РШМ противоречивы, однако отмечается, что у беременных, пролеченных ранее по поводу CIN, риск рецидива предрака значимо возрастает, вплоть до 10-кратного по сравнению с небеременными пациентками [67, 85, 143, 200]. В рутинной практике диагностика РШМ на фоне беременности значительно затруднена, а лечение таких женщин основано на консенсусе и рекомендациях экспертов. Единого плана лечения данной категории пациенток пока не существует, при этом любые медицинские вмешательства весьма ограничены по целому ряду объективных причин.

Изучение естественной динамики прогрессирования CIN при беременности показало, что во время гестации ее трансформация до инвазивной карциномы происходит крайне редко (не более 0,4% пациенток). Соответственно, большая часть интраэпителиальных диспластических процессов не прогрессирует либо регрессирует [388]. Спонтанная регрессия отмечается у 48–70% пациенток с HSIL или CIN 2–3 [268]. Возраст моложе 25 лет и беременность являются двумя факторами, связанными с более высокими показателями регресса нелеченных аномалий высокой степени [85].

Отсутствуют достаточные сведения о состоянии ШМ после родоразрешения у тех женщин, у которых во время беременности были выявлены различные поражения. Так, к концу послеродового периода у 50% пациенток изменений по сравнению с исходным уровнем не наблюдалось, прогресс был констатирован у 2,9%, регресс – у 47,1% [213]. По другим данным, были зафиксированы увеличение степени тяжести CIN 2 на 13,3% и регресс – на 16,7%. Существует мнение, что

возраст 25 лет и старше, наличие HSIL и ВПЧ-16 представляются значимыми факторами риска развития и персистенции CIN в послеродовом периоде [242].

Влияние метода родоразрешения на возможность регрессии диспластических поражений ШМ все еще остается спорным. По данным одних авторов, спонтанная регрессия после родов через естественные родовые пути отмечается у 60% пациенток с HSIL, однако подобный феномен не описан ими ни у одной женщины после кесарева сечения [268]. В других исследованиях продемонстрировано, что общая частота регрессии HSIL составила 70%, причем вне зависимости от способа родоразрешения [197, 269].

Предполагается, что повреждения ШМ, возникающие во время II и III периодов родов, могут способствовать развитию воспалительной реакции в эпителии ШМ, что приводит к активации механизмов репарации [6, 160, 273, 303]. Согласно другой теории, преходящая ишемия тканей ШМ, возникающая в процессе ее открытия, создает предпосылки к регрессу заболевания [422]. Следует подчеркнуть, что в настоящее время наличие интраэпителиальных поражений ШМ не является показанием для родоразрешения путем кесарева сечения [69].

1.2 Влияние заболеваний шейки матки на течение беременности

Проблема заболеваний ШМ многоаспектна, и у беременных она приобретает особое значение. Известно, что в случае цервицита его наличие увеличивает риск таких неблагоприятных исходов гестации, как невынашивание беременности, плацентарная недостаточность (ПН), ВУИ плода, ПвР и послеродовые инфекционно-воспалительные осложнения [60, 80, 88, 89, 225, 362].

ПВИ и дисбиозы влагалища рассматриваются в качестве одной из ведущих причин осложненного течения и исходов беременности, таких как СВ [83, 135, 368, 407], ПвР [401] и гестационная артериальная гипертензия [119]. Так, многоцентровое исследование, проведенное в США, показало, что инфекция и воспалительный процесс имели значение в патогенезе 38% ПвР [401]. В последнее десятилетие наблюдается прирост частоты ПН, инфекционная этиология которой

весьма разнообразна – поражение плаценты может быть вызвано бактериями, микоплазмами, хламидиями, вирусами, простейшими, грибами и т. д., а также их ассоциациями. При нарушениях гомеостаза и функции иммунной системы у беременной возможна активация персистирующей инфекции и ее манифестация [0, 30, 63, 114, 293, 343, 395].

У пациенток, имеющих очаги хронической генитальной инфекции, часто выявляется исходная гипофункция яичников, что способствует формированию неполноценного ФПК [92]. Это облегчает возможность проникновения инфекционных агентов в плодные оболочки и плаценту, что, в свою очередь, способствует нарушению её функций. Ряд авторов рассматривают ФПК как иммунологический барьер, поэтому выраженная дисфункция ФПК может быть опосредована изменениями в иммунной системе беременной, особенно на фоне исходных нарушений [40, 60, 245, 410].

Известны различные пути проникновения инфекции в полость беременной матки (восходящий, нисходящий, гематогенный, трансдецидуальный, смешанный), при этом максимальный риск несет восходящий путь инфицирования. ПН развивается у 24-33,3% беременных с высоким риском ВУИ [4, 116]. При инфицировании на ранних сроках беременности формируются эмбриопатии, проявляющиеся врожденными пороками развития и/или нарушениями плацентации, которые приводят к СВ или неразвивающейся беременности. Инфицирование в более поздние сроки сопровождается задержкой роста плода, развитием вторичной ПН, локальным и/или генерализованным инфекционным поражением плода [55, 87, 105, 106]. В структуре перинатальной смертности доля ВУИ достигает 65,6% [4, 116].

Генерализованные формы ВУИ чаще развиваются в I триместре беременности. В III же триместре воспалительные изменения, имеющие пролиферативный характер, создают предпосылки к сужению или обтурации каналов и отверстий, что ведет к аномальному развитию уже сформировавшихся органов (гидроцефалия, гидронефроз и т.п.) [42, 96, 107, 358].

При цервиците наблюдается активация местного иммунитета, что в целом отражает адекватную реакцию слизистой оболочки ШМ как барьерного органа [27, 54, 181, 205, 351]. В очаг хронического воспаления привлекаются мононуклеарные фагоциты, NK-клетки (естественные киллеры), Т-лимфоциты, которые осуществляют синтез различных цитокинов: интерлейкинов (ИЛ)-2, 6, 12, 18, фактора некроза опухоли (ФНО)- α , интерферона (ИФН)- γ [53]. Усиливается выработка простагландинов, что может способствовать преждевременному разрыву плодных оболочек, сокращению миометрия и определяет риск прерывания беременности на любом сроке [4, 72].

Имеются сообщения о том, что при хроническом цервиците у женщин несколько снижены уровни лизоцима, иммуноглобулинов А и G по сравнению с концентрациями этих белков у здоровых лиц [3, 65, 117, 120]. Установлено снижение в цервикальной слизи концентрации IgA, наряду с увеличением IgM и IgG. Имеются данные о снижении концентраций IgG, IgA в цервикальной слизи у больных с хроническим ВПЧ-ассоциированным цервицитом. При наличии дефицита IgA у инфицированных больных на фоне перманентной антигенной стимуляции создаются условия для усиленного образования иммунных комплексов, которые фиксируются в ткани ШМ и способствуют поддержанию воспалительного процесса [9, 81, 149, 285, 413].

На биопсийном материале установлено, что при хронической инфекции в цервикальном канале (ЦК) повышается количество Т-лимфоцитов, нарушается соотношение CD4/CD8 за счет дефицита Т-хелперов (CD4), уменьшается число естественных киллеров. При этом в строме слизистой оболочки ШМ нарастает число макрофагов, а количество клеток Лангерганса в покровном эпителии снижается. Полагают, что на фоне прогрессирующего снижения количества CD4-лимфоцитов имеет место преобладание не клеточных, а гуморальных реакций, опосредованных Th2-лимфоцитами [148, 151]. Дефицит макрофагов как основных представителей популяции антиген-презентирующих клеток при хроническом цервиците нарушает механизм элиминации из очага воспаления отработавших нейтрофилов, Т-лимфоцитов, клеток с неадекватной специфичностью рецепторов

и дефектной перестройкой генов, создавая предпосылки к развитию аутоиммунных процессов и малигнизации [315].

Бактериальный вагиноз (БВ) представляет собой наиболее часто встречающееся нарушение микрофлоры влагалища у женщин репродуктивного возраста, в том числе беременных. Продемонстрирована положительная ассоциация между БВ и цервикальной ПВИ (ОШ=1,43, 95% ДИ: 1,11-1,84), что указывает на повышенный риск выявления вируса в когорте пациенток, страдающих БВ [192, 423]. Механизм данного феномена может быть опосредован повышением содержания муцин-деградирующего фермента в вагинальном отделяемом женщин с БВ, что стимулирует вирулентность ВПЧ посредством нарушения защитного барьера слизистых оболочек и увеличивает их подверженность возникновению цервикальной ВПЧ-инфекции, стимулируя адгезию вирусных частиц, инвазию и, в конечном итоге – интеграцию генома ВПЧ. Также вероятно, что аммиак и канцерогенный нитрит аммония, которые при БВ выделяются в вагинальную среду в ходе метаболизма анаэробных бактерий, могут вызывать аномальные изменения в клетках цервикального эпителия (например, трансформацию и отслоение цервикальных эпителиальных клеток) [190, 211, 366].

Представляют интерес результаты исследования 24 565 мазков из влагалища и цервикального канала, в ходе которого было обнаружено, что предраковые поражения значимо чаще ($p < 0,0001$) выявляются в мазках с картиной БВ, чем при ее отсутствии [190]. В то же время было продемонстрировано уменьшение разнообразия цервикальной микрофлоры после проведения процедуры петлевой эксцизии ШМ (loop electrosurgical excision procedure, LEEP) у женщин с CIN 2-3 [362]. Однако на сегодняшний день отсутствуют доказательства того, что лечение БВ обеспечивает полное разрешение ВПЧ и предупреждает развитие CIN, ввиду чего требуются дополнительные исследования их ассоциации.

Трихомонадный вагинит и кандидозный вульвовагинит (КВВ) являются частыми инфекциями у женщин. *Candida albicans* относят к числу оппортунистических микроорганизмов, которые, как правило, активно не вызывают инфекционный процесс во влагалище, однако могут стать причиной

заболевания в тех случаях, когда нарушается функция иммунной системы или резко изменяется кислотность вагинальной среды [36, 149]. Трихомонадный вагинит представляет собой контагиозное паразитическое заболевание из категории ИППП [412]. В настоящее время остается открытым вопрос о том, влияет ли наличие трихомонадного вагинита или КВВ на естественное течение инфекции ВПЧ. Один из метаанализов дает заключение, что трихомонадный вагинит не ассоциирован с инфекцией ВПЧ и развитием CIN [357]. По данным другого исследования, представившего результаты анализа данных жидкостного цитологического исследования, выполненного у 25 054 женщин, живущих в сельской местности Китая, частота выявления ПВИ в когорте женщин с трихомонадным вагинитом по сравнению с женщинами без трихомонадной инфекции значительно выше (ОШ=1,31; 95% ДИ 1,11-1,56) [374]. Вместе с тем в группе женщин с трихомонадным вагинитом авторами отмечен более низкий риск CIN 2, в особенности среди женщин с инфекцией ВПЧ высокого риска.

При исследовании взаимосвязей между трихомонадным вагинитом или КВВ и развитием ПВИ либо CIN этот метаанализ не выявил статистически значимых ассоциаций между трихомонадной инфекцией и развитием инфекции ВПЧ либо CIN ($p > 0,05$), в то время как КВВ обладал определенным протективным эффектом в отношении ПВИ (ОШ= 0,63; 95% ДИ 0,49-0,83; $p < 0,05$) но аналогично не был связан с развитием CIN ($p > 0,05$). Голландские исследователи также установили, что КВВ не повышает риск развития РШМ [203]. Имеются сведения, свидетельствующие в пользу того, что грибы рода *Candida* могут применяться в качестве нового адъюванта при изготовлении терапевтических вакцин против ВПЧ, поскольку они способны усилить иммунный ответ посредством стимуляции пролиферации Т-лимфоцитов [204].

Известно, что половым путем может передаваться более 20 возбудителей, часть из которых имеют выраженную тропность к многослойному плоскому или цилиндрическому эпителию ШМ, инициируя тем самым развитие воспалительного процесса в эндо- и/или экзоцервиксе [74, 142, 218, 234]. По данным литературы, от

11,9% до 42% цервицитов обусловлены хламидийной инфекцией, которая выявляется более чем у 80% женщин с хроническим цервицитом [30, 36, 48, 335].

В последнее время интерес к хламидийной инфекции связан в том числе с возможным развитием РШМ на ее фоне. Это обусловлено не только изменениями местного иммунитета и регенерацией слизистой оболочки ШМ у больных с хламидийным цервицитом, но и нарушением процессов апоптоза - возможного фактора цервикального канцерогенеза [220, 247, 282, 335].

Из обширного семейства микоплазм в качестве возбудителей инфекций урогенитального тракта человека, в частности хронического цервицита, рассматривают *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum* [156, 431]. Последняя определяется у 22,3-31,6% женщин с заболеваниями ШМ, *Mycoplasma hominis* – у 23,2% [176, 323]. Однако микоплазмы не обладают высокой инвазивной способностью, их жизнедеятельность ограничена поверхностными эпителиальными клетками, что, обусловлено чувствительностью микоплазм к гуморальным факторам иммунитета [2, 176, 264].

В последние годы постепенно растет количество публикаций, посвященных особенностям взаимоотношений между возбудителями микоплазменной и хламидийной инфекций, с одной стороны, и ПВИ и цервикальными поражениями - с другой. Однозначный ответ на вопрос, являются ли микоплазмы и хламидии при этом синергистами в отношении развития РШМ, до сих пор не получен, а результаты текущих исследований противоречивы. Показано, что частота выявления *Chlamydia trachomatis* и *Ureaplasma urealyticum* в когорте женщин, инфицированных ВПЧ, достигала 5,9% и 5,4% соответственно, в то время как в контрольной группе женщин (без инфекции ВПЧ) частота их выявления соответственно не превышала 2,8% и 4,5%. Межгрупповые различия для *Chlamydia trachomatis* и *Ureaplasma urealyticum* были статистически значимы (соответственно ОШ=3,16; 95% ДИ: 2,55-3,90, $p < 0,05$ и ОШ=1,35; 95% ДИ: 1,20-1,51, $p < 0,05$) [247].

Имеющиеся сведения указывают на то, что риск выявления ПВИ повышается в 1,35 раза при выявлении у пациентки *Ureaplasma urealyticum* и в 3,16 раза – при обнаружении *Chlamydia trachomatis*. Согласно современным представлениям,

Ureaplasma urealyticum играет важную роль в инициации цервикальных поражений и поддержании персистенции вирусных частиц, а также является кофактором ВПЧ в стимуляции изменений, которые впоследствии приводят к развитию РШМ [235].

Возможным механизмом патогенетической значимой взаимосвязи между инфекцией *Ureaplasma urealyticum* и развитием патологических процессов в тканях ШМ представляется комбинация нескольких инфекционно-ассоциированных воспалительных каскадов, включая повышение экспрессии цитокинов, хемокинов, факторов роста и ангиогенеза, подавление клеточно-опосредованного иммунного ответа и образование свободных радикалов [358, 361].

Значимая взаимосвязь между инфекцией *Chlamydia trachomatis* и развитием CIN на уровне доказательности исследования по типу «случай - контроль» была описана уже более 10 лет назад (ОШ=5,5, 95% ДИ 2,4–12,4) [220]. Возможным механизмом, ее объясняющим, служит адсорбция хламидиями слизи урогенитального тракта, вызывающая локальное повреждение эпителиальных клеток слизистых оболочек и развитие местного реактивного воспалительного ответа. В свою очередь, это нарушает работу иммунного барьера влагалища и ЦК, облегчая реализацию негативных эффектов ВПЧ в отношении развития CIN и РШМ [220, 223]. Таким образом, общепринятая точка зрения гласит, что наличие инфекций *Chlamydia trachomatis* и *Ureaplasma urealyticum* положительно ассоциировано с ПВИ, однако для дополнительного подтверждения требуются долгосрочные проспективные исследования на более крупных выборках.

Изменения кислотности среды влагалища могут играть важную роль в прогрессировании инфекции ВПЧ и CIN до развития РШМ. В нормальных условиях бактерии рода *Lactobacillus* доминируют во влагалище. Они способны регулировать структуру влагалищной микрофлоры и поддерживать стабильность вагинальной микросреды посредством продукции множества разнообразных бактериостатических и бактерицидных метаболитов, таких как молочная кислота, пероксид водорода и биосурфактанты [78, 345, 391].

Инфекция ВПЧ связана с локальным снижением вагинального пула бактерий, продуцирующих молочную кислоту, что, в свою очередь, приводит к

разрушению биологического барьера местной иммунной среды влагалища и усугублению нарушений жизнедеятельности вагинальной микрофлоры. Происходящее способствует аномальной адгезии ВПЧ во влагалище, которая вызывает локальный дисбаланс вагинальной среды, создавая предпосылки к разрушению локального иммунного барьера ЦЛ, обеспечивая одновременно адгезию, инвазию и колонизацию слизистых оболочек урогенитального тракта для измененной микрофлоры [126, 345].

Эти процессы формируют порочный круг в среде влагалища, в результате чего происходит прогрессирование инфекции ВПЧ и развитие цервикальных поражений. Исследование взаимосвязи между уровнем рН во влагалище и ПВИ с участием 9 165 женщин продемонстрировало, что реакция влагалищной среды тесно ассоциирована с инфекцией ВПЧ, в особенности в когорте молодых женщин в возрасте до 35 лет [222]. В дополнение к этому повышение показателя рН среды влагалища у женщин в возрасте до 35 лет и старше 65 лет увеличивало риск выявления ПВИ, что указывает на принципиальную важность кислотности влагалищной среды в отношении поддержания гомеостаза влагалищной микробиоты.

В работе, описавшей взаимоотношения между инфекцией ВПЧ и лактобациллярной микрофлорой, показано, что доля женщин с нормальным содержанием бактерий рода *Lactobacillus* в группе пациенток с ПВИ была несколько ниже (56,3%) по сравнению с контрольной группой женщин без инфекции ВПЧ (60,5%) [233]. Таким образом, взаимосвязь между нарушениями кислотности среды влагалища, обусловленными изменением содержания лактобациллярной микрофлоры, и развитием инфекции ВПЧ и РШМ, несомненна и носит обратный характер, хотя требуются дополнительные исследования с анализом большого числа образцов.

Ряд исследователей обоснованно полагает, что и БВ, и неспецифический, аэробный вагинит (АВ) могут быть сопряжены с повышением частоты инфицирования ВПЧ [173]. При этом частота выявления CIN была значительно выше у пациенток с дисбиозом влагалища ($p = 0,043$).

В настоящее время влияние ПВИ на течение беременности до конца не изучено. Известно, что для периода гестации характерна иммунологическая толерантность, которая может снижать эффективность механизмов противoinфекционной защиты и даже способствовать активации латентной инфекции. Снижение иммунореактивности характеризуется повышенным риском ПВИ, развития ВПЧ-ассоциированных заболеваний ШМ и, в дальнейшем, – РШМ [7, 66, 158, 180, 206]. Вместе с тем, не единожды доказана положительная корреляция между активностью иммунного ответа, эрадикацией вируса и регрессом ВПЧ - ассоциированных заболеваний [48, 94, 159].

Исследования на экспериментальных моделях и *in vitro* свидетельствуют о высокой вероятности неблагоприятного влияния ВПЧ на исходы беременности [274]. ВПЧ обнаружен в трофобласте, где может происходить его репликация [332], что ведет к нарушению развития бластоцисты и имплантации [274] и даже апоптозу эмбриональных клеток [311]. Кроме того, взаимодействие ВПЧ и трофобласта может служить триггером механизма гиперчувствительности к бактериям, что приводит к таким грозным осложнениям беременности, как преэклампсия и ПвР [73, 139, 154, 168, 270, 284, 322311].

Согласно современной парадигме, существуют два пути реализации ВПЧ-инфекции – путь продукции вирионов и путь клональной трансформации [288]. Путь продукции вирионов может значительно способствовать снижению фертильности, он повышает риск раннего прерывания беременности и сопровождается риском заражения партнера. Путь клональной трансформации может впоследствии привести к развитию рака, однако риск передачи инфекции отсутствует. Инфекция (например, цервикальная), может протекать и по обоим путям (в одной анатомической локации), однако каждый из путей затрагивает различные клетки в разных участках эпидермиса или слизистой оболочки [288, 380, 380]. Онкогенные ВПЧ по сравнению с ВПЧ низкого канцерогенного риска вызывают остановку клеточного деления на более ранних стадиях. При инфекции ВПЧ низкого канцерогенного риска гибель эмбриона обычно наступает на более поздних стадиях. При заражении эмбриона ВПЧ высокого канцерогенного риска

(например, ВПЧ 16 типа) клеточное деление, как правило, прекращается на стадии 2-х клеток. После заражения эмбриона вирус в последующем реплицируется при каждом клеточном делении [288].

Поскольку ВПЧ низкого канцерогенного риска характеризуются менее выраженными онкогенными свойствами, эмбрион не погибает сразу после остановки деления. Это происходит лишь через несколько недель, после того как часть клеток дифференцируется в синцитиотрофобласт. Накопление вирионов ВПЧ в трофобласте, который обеспечивает контакт с организмом матери и участвует в снабжении плода питательными веществами, натолкнуло исследователей на гипотезу о том, что ВПЧ-инфицированный трофобласт по характеристикам отличается от здорового, что приводит к нарушению процесса гестации [288]. Данная гипотеза объясняет, почему при включении ВПЧ низкого канцерогенного риска в общий анализ, взаимосвязь между ВПЧ-инфекцией и спонтанным прерыванием становится значительной (ОШ=2,24; 95% ДИ: 1,37–3,65), в то время как при анализе с использованием ВПЧ исключительно низкого канцерогенного риска значимая взаимосвязь между инфекцией и риском СВ отсутствует (ОШ=0,65; 95% ДИ: 0,21–1,98). Для оценки влияния ВПЧ-инфекции на фертильность необходимо определить источник выявленной ДНК ВПЧ (путь продукции вирионов или путь клональной трансформации).

Инфекция ВПЧ связана с широким спектром психосоциальных реакций у беременных, среди которых отмечается беспокойство по поводу влияния вирусной инфекции на здоровье плода, возможности неблагоприятных исходов беременности, таких как СВ и ПвР, а также передачи ВПЧ от матери ребенку. Первоначальная реакция беременных женщин на положительный результат теста на ВПЧ всегда негативна и включает страх, дистресс, тревожность [305].

Для изучения влияния ВПЧ на исходы беременности проведены многочисленные исследования. Полученные результаты оказались неоднозначными. В ряде работ было показано, что ВПЧ-инфекция негативно влияет на исходы беременности. Так, одни авторы приводят данные, что среди женщин, перенесших СВ, 24,4% имели положительный тест на ВПЧ [177]. Другими

установлено, что привычное невынашивание беременности имеет место у 27,3% ВПЧ-положительных женщин, в то время как у женщин без инфекции ВПЧ риск привычного невынашивания составляет 17,4% [177].

Взаимосвязь ПВИ и неблагоприятных исходов беременности интенсивно изучается, мнения противоречивы – одни авторы подтверждают наличие такой ассоциации [128, 153, 154, 168, 196, 270, 435], другие ее не обнаруживают [287], а третьи утверждают, что ВПЧ может потенцировать негативное влияние других мочеполовых инфекций в период гестации, не являясь при этом независимым фактором риска неблагоприятного исхода беременности [156, 162, 254]. В текущем десятилетии доминировала точка зрения, что достоверное заключение о причинно-следственной связи между наличием ВПЧ и исходами беременности можно будет сделать только после проведения дополнительных исследований [402].

Словно отвечая на открытый вопрос, Huang Q.T. et al. (2014) доказали двукратное увеличение риска ПвР у беременных, инфицированных ВПЧ (ОШ=2,12; 95% ДИ: 1,51–2,98) [202]. В то же время исследование, в котором сравнивали частоту выявления ВПЧ в плацентарной ткани после СВ (между 6 и 16 неделями беременности) и после родов (контрольная группа), не обнаружило значимых различий [197].

Интегрируя имеющиеся литературные данные, можно предполагать, что влияние ВПЧ в основном реализуется в I триместре беременности. На эти сроки гестации приходится от 16 до 60% СВ и неразвивающихся беременностей, что связывают с поражением трофобласта, клеток децидуальной оболочки и эпителия желез [45]. Во II триместре наблюдаются в основном ПвР, с частотой от 20% до 27%, при этом характерны децидуиты, васкулиты и тромбозы. Напротив, в III триместре гестации частота обнаружения ВПЧ снижается до 10% [45].

ПВИ выявляют у 2–17% новорожденных, получая материал для цитологического исследования из носа и ротовой полости. При этом какие-либо клинические проявления у детей, как правило, отсутствуют [385].

Исследований, посвященных влиянию СІN и факта ее лечения на течение и исходы беременности, не столь много. Анализ исходов беременности,

прервавшихся до 24 недель, у женщин с диагностированной CIN показал, что до 20% беременностей заканчиваются СВ, чаще всего это происходит в I триместре (80%). При этом порядка 50-85% СВ являются следствием хромосомных аномалий плода. В метаанализе, включившем более 2 млн пациенток, было показано, что лечение CIN не увеличивало риск потери беременности в I триместре [262].

СВ во II триместре может быть следствием истмико-цервикальной недостаточности либо наличия инфекции [117]. В ходе того же метаанализа было продемонстрировано, что у пациенток, которым проводили лечение заболеваний ШМ, относительный риск повторного СВ во II триместре был значительно выше в сравнении с пациентками, которым такое лечение проведено не было [262]. Предположительно высокий риск СВ в этом случае обусловлен теми же факторами, которые впоследствии служат причиной ПвР в данной когорте.

Существует мнение, что хирургическое лечение CIN во время беременности может быть причиной увеличения частоты ПвР в последующем как следствия глубокой конизации ШМ [353, 408]. В отечественной работе продемонстрировано, что после хирургического лечения по поводу CIN3 риск ПвР значимо выше, чем у пациенток с CIN1, и частота преждевременного завершения беременности у них в 1,5 раза выше, чем в общей выборке беременных [8].

Результаты ретроспективных когортных исследований и метаанализов подтвердили наличие связи между лечением CIN и ПвР до 37 недель беременности, а также такими неблагоприятными акушерскими исходами, как ПИОВ и малый вес ребенка при рождении, вкуче с увеличением показателей неонатальной заболеваемости и смертности. Полученные данные свидетельствуют, что риск ПР коррелирует с глубиной выполненной конизации. Это создает определенные трудности для специалиста, который должен стремиться к радикальности оперативного вмешательства, чтобы обеспечить онкологически благоприятный результат [127, 316].

Исследование «случай-контроль» с участием пациенток, получивших лечение по поводу CIN в Великобритании, показало, что конизация глубиной ≤ 9 мм не сопровождается значимым увеличением риска ПвР по сравнению со

значением этого показателя в популяции в целом (9%). По мере дальнейшего увеличения глубины конизации риск ПР увеличивался линейно: при глубине 10-14 мм – до 9,6% (ОШ=1,28; 95% ДИ: 1,98-1,68), 15-19 мм – до 15,3% (ОШ=2,04; 95% ДИ: 1,41-2,96), 20 мм или более – до 18% (ОШ=2,4; 95% ДИ: 1,53-3,75) [353]. Аналогичная зависимость была установлена при оценке объема удаленной ткани при конизации ШМ. После удаления 2,66 см³ ткани риск ПР увеличивался вдвое по сравнению с популяционным [350]. Сходные результаты были получены и в других исследованиях [367], однако они все еще контраверсионны.

Полагают, что более значимую роль при этом может играть не глубина или объем удаляемой ткани, а то, какая часть ШМ подвергается конизации, вследствие различий ее длины. В ряде публикаций показано, что при ножевой конизации удаляется значительно больший объем здоровой стромальной ткани по сравнению с электрохирургической конизацией [129, 297]. Некоторыми авторами продемонстрировано, что использование аблации, в частности лазерной, ассоциируется с более низкой частотой осложнений [297, 354].

Безусловно, наличие заболеваний ШМ может само по себе являться фактором риска ПвР и, соответственно, исказить полученные результаты [351, 421]. В частности, в давнем метаанализе был отмечен несколько более высокий риск ПвР у пациенток, которым проводилось лечение, по сравнению со здоровыми женщинами [199]. В дальнейшем же было показано, что риск развития ПР у пациенток с CIN без лечения составляет 9% против 6,7% в общей популяции [353].

Известно, что одним из осложнений хирургического лечения CIN является стеноз цервикального канала, при этом риск его развития возрастает по мере увеличения глубины конизации. Точный механизм, приводящий к развитию ПР после конизации ШМ, в настоящее время неизвестен. Предполагают, что вновь образовавшаяся в процессе регенерации ткань характеризуется менее благоприятными свойствами вследствие изменения экспрессии коллагена [72, 352].

Противоречивость результатов исследований связи глубины и объема конизации при CIN с развитием осложнений указывает на то, что ведущим патологическим механизмом в данном случае является не только ятрогенное

вмешательство с изменением анатомических характеристик. Так, установлено, что восходящая урогенитальная инфекция, приводящая к развитию хориоамнионита, может служить причиной до 40% ПвР. Обсеменение патогенными бактериями приводит к активации воспалительных сигнальных путей, что, в свою очередь, служит триггером преждевременного созревания ШМ и преждевременного начала родовой деятельности. Железистая ткань ШМ выполняет важнейшую защитную функцию во время беременности, которая обеспечивается продукцией слизи, богатой цитокинами и антимикробными пептидами, поэтому ПвР могут также быть связаны с изменениями свойств цервикальной слизи [216]. Как было отмечено выше, вирусная инфекция ШМ может стать причиной восходящего инфицирования во время беременности [298], что объясняет повышение риска ПвР у пациенток с нелеченной CIN. У этих женщин могут иметь место разные нарушения иммунного статуса, которые сами по себе служат фактором риска не только стойкой ВПЧ-инфекции, приводящей к развитию CIN, но также и более высокой частоты ПвР [38, 100].

Как известно, восходящая инфекция является результатом колонизации влагалища патогенной микрофлорой, рост которой в норме подавляется *Lactobacillus spp.* Если цервикальный и вагинальный микробиом нарушаются, в том числе вследствие колонизации ШМ, наблюдается активный рост анаэробных видов бактерий, наличие которых ассоциировано с неблагоприятными акушерскими исходами [188, 261, 304], а также персистенцией ВПЧ-инфекции [169]. Увеличению тяжести CIN, наблюдаемому в последние годы, существенно способствует снижение доли *Lactobacillus spp.* в вагинальной микробиоте [201]. Все эти факторы говорят о многогранном взаимодействии ВПЧ, влагалищной микрофлоры и эпителия ШМ, которое до конца еще не изучено [409].

1.3 Диагностика заболеваний шейки матки в период гестации

Во время беременности наблюдаются значительные изменения физиологической кольпоскопической картины. С одной стороны,

кольпоскопическая оценка упрощается, поскольку стык эпителиев и зона трансформации за счет физиологического выворота цилиндрического эпителия визуализируются лучше. С другой — в период гестации характерны отек, цианоз, венозное полнокровие ШМ, опущение стенок влагалища и легко повреждаемый на фоне беременности эпителий ШМ, что затрудняет, и порой весьма существенно, интерпретацию кольпоскопической картины [137, 294, 301]. Нередко при беременности имеет место обильная продукция цервикальной слизи, что создает дополнительные трудности для визуализации ШМ в области наружного зева [29, 98, 318].

Хотя вышеперечисленные изменения искажают данные кольпоскопии, некоторые специалисты придерживаются мнения, что кольпоскопическая картина дисплазии ШМ у беременных и небеременных пациенток значимо не различается [8, 57, 70, 112]. В то же время ряд авторов предполагает, что вследствие изменений, вызванных беременностью, тяжесть изменений ШМ при кольпоскопии можно с легкостью переоценить [117, 138, 272, 294, 310].

По мере прогрессирования гестации часто наблюдается децидуализация стромы, что при кольпоскопии выглядит как ацетобелые бляшковидные плотные очаги с поверхностным паутинообразным сосудистым рисунком, которые часто образуют кольцеобразную ацетобелую зону вокруг нормальных капилляров (картина «звездного неба»). Активно прогрессирующая незрелая метаплазия может выглядеть как скопление мелких ацетобелых зон с нежной мозаикой и точечными сосудами, что затрудняет анализ кольпоскопической картины, особенно для неопытного специалиста, и требует тщательной дифференциальной диагностики с LSIL [152, 294].

При изучении цитологических особенностей проявлений ПВИ определен специфический комплекс признаков ядра и цитоплазмы эпителиальных клеток — присутствие койлоцитов и дискератоцитов. Однако, чувствительность цитологического метода для выявления поражений ШМ на фоне ВПЧ колеблется в пределах 50-80% [112, 232, 275, 369]. Обсуждается тестирование на ВПЧ по первому образцу мочи [277].

По данным цитологических и гистологических исследований ассоциированные с беременностью гормональные сдвиги могут способствовать изменениям плоского и железистого эпителия. В частности, отмечается гиперплазия и реактивная атипия [52, 78, 123]. Воспаление и гиперплазия эндоцервикальных желез, а также картина гиперсекреции значительно затрудняют идентификацию атипических железистых клеток (AGC) [97].

Стромальная децидуализация приводит к появлению крупных клеток с большими ядрами, что зачастую неверно расценивают как признак дисплазии. При цитологическом исследовании в образце могут быть обнаружены фрагменты цитотрофобласта и синцитиотрофобласта и незрелые метапластические клетки, наличие которых можно неверно интерпретировать как признак HSIL [229]. В целом цитологический мазок, как при обычной, так и при жидкостной цитологии, обладает сопоставимой диагностической точностью, независимо от наличия беременности. Чувствительность его для HSIL составляет 70–80% [124, 202].

При обсуждении биопсии во время беременности следует отметить, что более высокий риск осложнений биопсии ШМ в период гестации по сравнению с небеременными пациентками на сегодняшний день достоверно не подтвержден, однако у многих специалистов остаются опасения по поводу возможности развития массивного неконтролируемого кровотечения из гиперемированной полнокровной ШМ [212]. Фактически биопсия показана только тогда, когда ее результаты могут потенциально повлиять на тактику ведения пациентки, в частности, если кольпоскопическая картина подозрительна на инвазивный РШМ [144, 428]. Некоторые авторы для профилактики потенциально связанных с манипуляцией осложнений, в частности СВ, предлагают проводить биопсию во II триместре, в то время как другие считают, что менее инвазивной заменой биопсии является мазок с помощью жесткой щеточки. Несмотря на возможность развития геморрагических осложнений, частота побочных эффектов при биопсии ШМ относительно мала.

Известно, что половым путем может передаваться более 20 возбудителей, часть из которых имеют выраженную тропность к многослойному плоскому или цилиндрическому эпителию ШМ, инициируя развитие воспаления в эндо- и/или

экзоцервиксе [79, 111, 171, 243, 253]. По данным литературы, от 11,9 до 42% цервицитов обусловлены хламидийной инфекцией, которую выявляют более чем у 80% пациенток с картиной хронического цервицита [9, 33, 36, 50, 93, 247, 335].

В настоящее время активно проводятся разноплановые исследования по совершенствованию и поиску новых методов скрининга РШМ и биомаркеров этого заболевания. Однако биомаркеры с высокой прогностической точностью, которые бы позволяли оценить вероятность развития РШМ, например, на стадии CIN 2+, пока не предложены [165, 231, 319, 414]. Исследователями предлагается использовать комбинации молекул, принимающих участие в разных механизмах патогенеза РШМ, таких, как антитела к метилированным нуклеиновым кислотам, маркеры апоптоза, иммунологические маркеры – то есть показатели независимых диагностических тестов [98, 327, 327, 329, 396].

В настоящее время в качестве одного из ключевых аспектов патогенеза РШМ рассматриваются процессы клеточного обновления эпителия ШМ [99, 147].

Общепризнанно, что для апоптотической гибели клеток характерно отсутствие воспалительной реакции, сохранность окружающих гистоструктур и возможность реутилизации освобождающегося генетического и пластического материала. Эффекторные белки апоптоза выявляются в большинстве таких клеток, эти клетки изначально запрограммированы на апоптоз, в то время как в нормальных условиях эта программа заблокирована [347]. Появились сообщения о значительном ускорении процессов клеточного обновления наряду с замедлением клеточной дифференцировки у больных хроническим цервицитом хламидийной и папилломавирусной этиологии [419].

Оценке экспрессии маркеров, характеризующих процессы апоптоза и пролиферации клеток, таких как p53, BCL-2, Ki-67, PCNA и др., были посвящены многочисленные исследования последнего десятилетия [110, 265, 328, 396, 424].

Известно, что для ВПЧ характерны несколько механизмов, позволяющих избежать последствий надзорной функции иммунной системы человека. Показана способность вируса подавлять экспрессию интерферона и активировать ИЛ-10 и ТФР- β , создавая локальную иммуносупрессивную среду, которая обеспечивает

ингибирование противоопухолевого иммунного ответа. В некоторых исследованиях изучали уровни различных цитокинов в цервикальном и вагинальном отделяемом практически здоровых женщин, пациенток с CIN и пациенток с РШМ [32, 121]. В результате у пациенток с РШМ были обнаружены существенные изменения локального иммунного статуса. Уровни ИЛ-1 β , ИЛ-10, ТФР- β , а также фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) в этой когорте оказались значительно выше, чем у здоровых в контрольной группе и у пациенток с CIN [386]. В то же время был сделан вывод о невозможности использовать такой подход в диагностических целях вследствие отсутствия различий показателей в группах женщин с CIN разной степени, а также высокой вариабельности уровней цитокинов в зависимости от наличия других инфекций.

Представляют интерес результаты работы, в которой обобщены эффекты иммуносупрессивного влияния цитокинов на врожденный иммунный ответ, активацию Т-клеток и клеточные факторы, что в сумме способствует пролиферации опухолевых клеток при РШМ. Авторами были рассмотрены функциональные последствия взаимодействия белков ВПЧ В2, Е6 и Е7 с промоуторами ИЛ-10 и ТФР- β , и был сделан вывод об их влиянии на клеточный иммунный ответ при интраэпителиальных поражениях ШМ и РШМ [376].

Известно, что противовирусный и противоопухолевый иммунитет при РШМ активируется цитокинами Th1 и ингибируется цитокинами Th2. Зону трансформации ШМ рассматривают как область, наиболее чувствительную к SIL и развитию рака, выявлена ассоциация с уровнями ИЛ-4/6 выше среднего уровня, а также с уровнями иммуносупрессивных цитокинов (ИЛ-10 и ТФР- β), продуцируемых различными типами клеток, включая макрофаги, дендритные клетки и кератиноциты [394].

Характеристики Ki-67 и p16, выявленные учеными, позволили прийти к выводу, что они могут быть весьма информативны в качестве маркеров РШМ. Установлено, что экспрессия Ki-67 и p16 положительно связана с ВПЧ высокого канцерогенного риска и с гистологической стадией CIN [214, 221, 292, 365, 416]. Ki-67 – антиген раковой опухоли, который присутствует в делящихся клетках.

Напротив, в фазе покоя клеточного цикла он не обнаруживается [218]. Эту особенность Ki-67 используют в качестве индикатора прогноза предракового заболевания, а совместное определение p16 и Ki-67 значительно повышает точность диагностики. В недавнем исследовании авторами было показано, что частота положительного результата значимо увеличивалась по мере нарастания тяжести цитологических и гистологических аномалий и, в результате, имела сильную взаимосвязь с диагнозом CIN2 + (ОШ=16,03; 95% ДИ 4,46-57,59) [340]. Высокая специфичность p16 и Ki-67 для стадий \geq CIN3 подтверждается и другими исследователями [319].

Белок p16 – клеточный протеин, который принимает участие в регуляции клеточного цикла. В нормальных клетках его концентрация чрезвычайно мала, поскольку синтез p16 сдерживается по механизму обратной связи [228]. Обнаружение p16 при иммуногистохимическом исследовании позволяет отличить опухолевую и неопухолевую дисплазии. Известно, что экспрессия данного белка значимо выше при CIN1-3 и РШМ *in situ* [182, 217, 300].

В работах последнего десятилетия рассматривается подход с использованием комбинированного окрашивания капсидного белка TOP2A и Ki-67 [295], а также p16/Ki-67 и ИЛ1 [296]. Показано, что у 60% пациенток с ВПЧ 16-положительным РШМ, как в отделяемом из цервикального канала и влагалища, так и в сыворотке крови, присутствуют анти-ВПЧ-16 E7 антитела класса иммуноглобулинов, в то время как у здоровых пациенток эти антитела не выявляются [189]. Кроме того, показано, что IgG-реактивность в цервикагинальном отделяемом выше, чем в образцах сыворотки той же пациентки. В то же время высокие уровни этих антител для предраковых заболеваний менее характерны, они обнаруживаются лишь у 60% больных. Таким образом, низкая чувствительность и специфичность показателя делают его непригодным к применению в качестве результативного биомаркера.

Несмотря на то, что к настоящему времени для идентификации биомаркеров предраковых изменений клеток ШМ и выявления РШМ проведено множество исследований с использованием различных образцов материалов, включая биопсию [406, 426], новых белковых биомаркеров РШМ для определения их в

отделяемом цервикального канала и влагалища до настоящего времени не предложено.

1.4 Особенности ведения пациенток с заболеваниями шейки матки во время и после беременности

В связи с трудностью лечения CIN в период гестации ключевым моментом в тактике ведения данной категории пациенток остается вопрос о возможности отложенного лечения дисплазии, что определяется динамикой CIN на фоне беременности.

Наиболее активно до настоящего времени изучена легкая дисплазия, что обусловлено низким риском ее прогрессирования до инвазивного РШМ. По данным зарубежных исследований, регресс LSIL в течение двух лет варьирует в диапазоне от 7% до 90%. При этом многие авторы отмечают, что при анализе динамики дисплазии нередко не учитывается ВПЧ-инфицированность, а также отмечаются расхождения по периодичности наблюдения пациенток во время беременности и после родов [225, 229, 319].

Поскольку LSIL, как правило, является следствием инфицирования ВПЧ, она достаточно часто спонтанно регрессирует. В то же время при персистенции ВПЧ высокого канцерогенного риска поражение ШМ может оставаться стабильным либо прогрессировать в HSIL [150]. Отмечают, что относительно высокие темпы регресса характерны для молодых женщин (до 25 лет), и спонтанное регрессирование происходит в течение 36 месяцев независимо от типа ВПЧ [330].

Частота выявления атипичных изменений ШМ (ASC-H, SIL) при беременности колеблется в пределах 0,13% - 6,8%. В 70-80-е годы таким пациенткам выполняли конус-биопсию, и было показано, что эта процедура может приводить к серьезным осложнениям – СВ (с частотой 17-27%), кровотечению (5-14%), ПвР и даже перинатальной смертности (3-7%) [209, 237]. Тем не менее, вопреки достигнутому к настоящему времени консенсусу в отношении предпочтительности консервативного ведения таких беременных (при HSIL), ряд исследователей

считают необходимым осуществление электроэксцизии ШМ в срок до 15-16 недель гестации. По их мнению, риск выкидыша и кровотечения незначителен, тогда риск инвазивного процесса остается более существенным [215, 303].

Специалисты профессиональных сообществ по заболеваниям ШМ Америки и Европы, как и другие исследователи, рекомендуют выполнение диагностической эксцизионной процедуры только при подозрении на инвазивный рак. В качестве основания такой тактики можно привести исследование, в котором хирургическое лечение осуществляли путем эксцизии ШМ с гистологической верификацией [268]. Оказалось, что у 13,3% пациенток с CIN2/3, которая была обнаружена в первом триместре, после родов было зарегистрировано прогрессирование в микроинвазивный РШМ.

По данным некоторых авторов, инвазивный РШМ, диагностированный после родов, имеет значительно худший прогноз по сравнению с небеременными [168, 241]. Многие исследователи на этом основании рекомендуют выполнять беременным электроэксцизию (если инвазивный рак не может быть исключен).

Однако на основании данных двух больших метаанализов было показано, что лечебные манипуляции на ШМ (эксцизия электрическая, ножевая или лазерная) связаны с худшими акушерскими исходами [175, 316]. Авторы одного из них, проанализировав 27 когортных исследований, отметили, что указанные вмешательства увеличивают риск ПвР. Напротив, лазерная вапоризация не оказывала влияния на акушерские исходы. Было также отмечено, что, если эксцизию ШМ выполняли на небольшую глубину (до 10 мм), то относительный риск ПвР до 37 недель был существенно ниже, чем при глубине иссечения более 10 мм, в то время как резекция ШМ, превышающая 15 мм в глубину, была связана с удвоением риска [353]. В одном исследовании было продемонстрировано десятикратное увеличение риска ПвР после двух конизаций и повышение перинатальной смертности в 2,8 раза после выполнения одной конизации [175].

Показано также, что риск ПвР (до 37 недель) был выше при ножевой конизации (ОР=3,53) по сравнению с петлевой электроэксцизией (ОР=1,6) и абляцией (ОР=1,42). Частота цервикального серкляжа после конизации также была

значительно выше, чем в общей популяции (4,0% против 0,7%, ОР=14,3), равно как и после ножевой конизации (ОР=31,4) и после выполнения петлевой электроэксцизии (ОР=11,0) [354].

Поскольку данные о динамике заболевания во время беременности и после родов оказались противоречивыми, это способствовало активному изучению особенностей естественного течения CIN у беременных. Было показано, что CIN 1 регрессирует у 32-69% пациенток, CIN 2-3 – у 17-70% [210, 268]. Частота прогрессирования HSIL в инвазивный рак, по одним данным, не превышает 1,1-3,6% [370], по другим сведениям, она намного выше – 5,4-13,6% [103, 337, 337].

В то же время проведенные к настоящему времени исследования различаются по дизайну, объемам выборки исследуемых групп, методам диагностики заболевания, интервалам скрининга, что обуславливает значительные расхождения в трактовке представленных результатов [285, 362]. Так, в одном исследовании частота регресса CIN3 была значительной — 26% [308], в то время как в другом этот показатель составил 16,7% [268].

В целом у беременных отмечается более высокая частота регресса CIN, чем у небеременных [333]. Дискуссионными остаются также различия регресса дисплазии ШМ в зависимости от варианта родоразрешения. Более частый регресс CIN наблюдают после родов через естественные родовые пути, что объясняют десквамацией измененного эпителия, а также послеродовым местным иммунным ответом [225, 268]. В давнем исследовании авторы показали регресс CIN в 69% наблюдений после влагалищных родов и в 25% — после кесарева сечения [418].

Американское общество кольпоскопии и патологии шейки матки (ASCCP) в своем консенсусе по тактике ведения пациенток с положительными результатами скрининга РШМ и предраковых заболеваний рассматривает беременность как особое состояние, для которого представлены подробные рекомендации [161]. В целом эти рекомендации отражают общий консервативный подход при положительных результатах ПАП-теста на фоне отсутствия явных признаков инвазивного рака во время беременности. Если инвазивный рак исключен, все дальнейшие манипуляции, как диагностические, так и терапевтические, должны

быть отложены на послеродовой период [61, 73, 84, 130, 334, 392].

Согласно рекомендациям ASCCP (2016), небеременным пациенткам с положительным результатом ВПЧ ВКР и отрицательным ПАП-тестом через 12 мес требуется повторить сочетанный скрининг. Беременным пациенткам рекомендуется повторный сочетанный скрининг при посещении женской консультации через 6 недель после родов [170].

Кольпоскопия у пациенток с LSIL в соответствии с этими рекомендациями по данным цитологического исследования также выполняется через 6 недель после родов, поскольку высокой является вероятность спонтанной регрессии, в то время как вероятность прогрессирования с развитием инвазивного РШМ крайне мала [56, 74, 76, 144, 266].

При дифференциальной диагностике HSIL, AGC и карциномы *in situ* во время беременности, а также при определении области выполнения прицельной биопсии ШМ кольпоскопия является методом выбора [75, 76, 84, 238]. При ее выполнении необходимо учитывать наличие физиологических изменений ШМ во время беременности, вследствие чего интерпретация данных кольпоскопии может сопровождаться определенными сложностями.

Пациенткам с гистологически подтвержденной CIN2-3 показана повторная кольпоскопия с интервалом не менее 12 недель. Беременным пациенткам с HSIL, верифицированной по результатам цитологического исследования, в случаях, когда не диагностирована CIN2-3, показано повторное обследование с выполнением цитологического исследования или кольпоскопии не менее чем через 6 недель после родов. Однако, данная рекомендация основана на экспертном заключении и не имеет достаточной доказательной базы. Наиболее целесообразным представляется регулярное выполнение кольпоскопии этой категории пациенток (с интервалом 12 недель). В целом кольпоскопическое исследование представляется оправданным у пациенток с сохраняющейся дисплазией и у женщин, доступ которых к услугам здравоохранения после окончания беременности может быть затруднен [45].

Кольпоскопия рекомендуется только в случае обнаружения атипичных клеток плоского эпителия, не позволяющих исключить HSIL (ASC-H). При обнаружении

ASCUS по данным ПАП-теста у пациенток старше 20 лет рекомендуется выполнить тест на наличие ВПЧ, поскольку это исследование характеризуется большей чувствительностью, чем ПАП-тест при диагностике HSIL [71, 338]. При выявлении ВПЧ высокого канцерогенного риска показана кольпоскопия через 6 недель после родов, в случае отсутствия ВПЧ высокого канцерогенного риска через 6 недель после родов цитологическое исследование можно повторить [298, 342].

Беременным пациенткам при выявлении AGC и карциномы *in situ* показано выполнение кольпоскопии, однако, в отличие от небеременных пациенток, выскабливание цервикального канала при беременности противопоказано [69].

Хотя во многих случаях CIN имеет тенденцию к спонтанному регрессу после родов, такой исход может быть не во всех клинических ситуациях. Если у беременной исключен инвазивный РШМ, окончательное лечение CIN может быть отложено до послеродового периода без какого-либо вреда для матери. Поскольку, как правило, HSIL сохраняется в послеродовом периоде и может даже прогрессировать до инвазивной карциномы, такие пациентки требуют кольпоскопического обследования через 6–8 недель после родов. Наконец, 5-летняя частота рецидивов дисплазии как при LSIL (50%), так и при HSIL (100%) у этой категории женщин делает крайне необходимым дальнейшее гинекологическое обследование и наблюдение после родов [341].

Таким образом, РШМ является наиболее часто диагностируемым злокачественным заболеванием у беременных. Анализ данных литературы показывает, что частота его обнаружения при цитологическом исследовании у беременных и небеременных пациенток значимо не различается. Кроме того, частота выявления ВПЧ высокого канцерогенного риска в акушерской и гинекологической практике также сопоставима. Принимая во внимание тот факт, что средний возраст первородящей в России составляет на сегодняшний день порядка 28–30 лет, CIN впервые во время беременности выявляется достаточно часто. Это подчеркивает важность проведения цитологического скрининга при обращении женщины за медицинской помощью при постановке на учет по беременности. В настоящее время такая рекомендация нормативно закреплена в рамках клинических рекомендаций

Минздрава РФ «Нормальная беременность»: «...рекомендовано направить беременную пациентку при 1-м визите на цитологическое исследование микропрепарата шейки матки (мазка с поверхности шейки матки и цервикального канала) с целью скрининга рака шейки матки...» [68].

Анализ результатов исследований, опубликованных в последние годы, показывает, что 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. Тем не менее многие исследователи считают, что в присутствии ВПЧ значимо повышена частота осложнений и неблагоприятных исходов беременности. Вышеизложенное определяет необходимость целенаправленной прегравидарной подготовки у женщин, планирующих беременность, и дифференцированного подхода к их ведению при обнаружении ВПЧ.

В свете новых данных подход к диагностике и лечению ЗШМ во время беременности также значительно изменился. Согласно актуальной версии клинических рекомендаций Минздрава РФ «Нормальная беременность», врачу рекомендуется направить и «...пациентку, планирующую беременность (на прегравидарном этапе) ... на цитологическое исследование микропрепарата шейки матки (мазка с поверхности шейки матки и цервикального канала) с целью скрининга рака шейки матки...». При этом «... цитологическое исследование мазка с поверхности шейки матки и из цервикального канала следует рекомендовать в зависимости от даты предыдущего исследования, его результатов, наличия инфекции, вызванной ВПЧ, возраста пациентки согласно клиническим рекомендациям «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки...» [69].

Тем не менее, диагностика и лечение предраковых заболеваний ШМ во время беременности по-прежнему остаются важной проблемой современного здравоохранения, далекой от своего окончательного решения. Использование последних научных достижений в отношении поиска биомаркеров риска болезней ШМ, характеризующих состояние микробиоценоза влагалища, эндоцервикса,

отражающих процессы ангиогенеза, апоптоза и состояние иммунитета у беременных пока не нашло применения в реальной клинической практике и остается предметом научного поиска. Среди нерешенных вопросов остаются также оценка прогностической значимости и разработка инструментов прогноза риска и диагностики заболеваний ШМ, в том числе применительно к когорте беременных.

Ведение пациенток с атипическими изменениями ШМ в период гестации отличается консерватизмом, лечение откладывается на послеродовой период и только в случае обнаружения HSIL, при невозможности исключить более тяжелое поражение, применяются биопсия или электроэксцизия.

Все вышеизложенное подтверждает высокую актуальность настоящего исследования и необходимость разработки научно обоснованного и применимого в современных реалиях алгоритма ведения беременных с учетом рисков, ассоциированных с заболеваниями ШМ и ВПЧ-инфекцией.

ГЛАВА 2. БАЗА, ДИЗАЙН, КОНТИНГЕНТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 База, дизайн и контингент исследования

Настоящее исследование проведено в период 2015 - 2020 гг. на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии 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 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Центр планирования семьи и репродукции» Департамента здравоохранения города Москвы (зав. женской консультацией - Ф.С. Ревазова), ООО «Медицинский женский центр» (гл. врач -Т.В Кузнецова).

При создании протокола исследования учитывали положения Хельсинкской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (пересмотр 64-й Генеральной ассамблеи WMA, г. Форталеза, Бразилия, 2013), а также документа «Международные этические рекомендации по проведению биомедицинских исследований с участием людей» (International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects) [299, 433]. Протокол исследования 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.

Исследование предусматривало три этапа: 1 - эпидемиологическое исследование (когортное одномоментное поперечное); 2 - когортное одномоментное неинтервенционное сравнительное исследование; 3 - открытое проспективное рандомизированное сравнительное интервенционное клиническое исследование в параллельных группах.

На первом этапе работы для выявления частоты встречаемости и структуры заболеваний ШМ, а также частоты встречаемости ПВИ при беременности

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

Отбор женщин для участия производили сплошным методом 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 достоверных результатов обследования (ИППП без контроля излеченности, тяжелые соматические заболевания, резус-отрицательная кровь, преэклампсия, угроза прерывания беременности, психические заболевания и когнитивные расстройства, отказ от участия в эпидемиологическом исследовании).

Данные были получены путем визуального осмотра шейки матки в зеркалах с использованием пробы с 3% уксусной кислотой (метод VIA – visual inspection after acetic acid; чувствительность – 71%, специфичность – 74%) [208] после предварительного забора материала на цитологическое исследование и для теста на ВПЧ. Окончательное заключение о наличии заболеваний ШМ у каждой беременной было сделано с учетом результатов цитологического исследования.

Второй этап (когортное исследование) был проведен для выявления факторов риска заболеваний ШМ и ПВИ, предикторов прогрессирования цервикальных интраэпителиальных неоплазий. На этом этапе в исследование вошли 330 пациенток, которых стратифицировали по принципу наличия/отсутствия ВПЧ. Среди них были пациентки с заболеваниями ШМ и без них.

Пациентки были разделены на две группы: I группа (n = 182) – с положительным ВПЧ; II группа (n = 148) – с отрицательным ВПЧ. В этих группах был проведен анализ для установления факторов риска заболеваний ШМ и ВПЧ-инфицирования.

Для выявления предикторов прогрессирования неоплазий ШМ были отобраны 82 пациентки с положительным ВПЧ и наличием ЗШМ, которым было проведено углубленное обследование, включавшее определение состава микробиоты влагалища, вирусологическое, ИЦХ исследования и оценку экспрессии генов пролиферации и апоптоза.

Третий этап представлял собой клиническое исследование, куда были включены 128 беременных, из них – 88 с ВПЧ-положительным статусом и рецидивирующим дисбиозом влагалища во время настоящей беременности. Контрольную группу составили 40 беременных – условно здоровые (без ВПЧ и дисбиоза). Данный этап исследования предполагал выявление влияния персистирующей ПВИ и нарушений микробиоценоза влагалища на динамику интраэпителиальных поражений ШМ и их роль в генезе досрочного завершения беременности (СВ и ПР), а также в оценке эффективности восстановления нормобиоценоза в комплексе профилактики мер СпВ и ПвР у ВПЧ-инфицированных беременных.

Критерии включения в основную группу: возраст пациенток 18–45 лет; беременность в сроке 18 - 28 недель; наличие ВПЧ-инфекции; дисбиоз влагалища; информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Отбор пациенток выполняли в соответствии с критериями включения, изложенными выше и при наличии диагноза, соответствующего коду МКБ-10: N89 – другие невоспалительные болезни женских половых органов (бактериальный вагиноз – БВ) в сочетании или без: В37.3 – кандидоз вульвы и вагины (кандидозный вульвовагинит – КВВ); N76.0 – острый вагинит (неспецифический, или аэробный – АВ); повторный эпизод заболевания в течение настоящей беременности

Критерии исключения: ИППП без предварительной санации; соматические заболевания в стадии суб- и декомпенсации; резус-отрицательная кровь;

преэклампсия; угроза прерывания беременности; психические заболевания и когнитивные расстройства; отказ пациентки от участия в исследовании.

Беременные с ВПЧ и рецидивирующим дисбиозом влагалища были также разделены на две группы: 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 выполняли методом простой фиксированной рандомизации на основании случайных чисел, сгенерированных с помощью компьютерной программы с вероятностью распределения в группы, равной 50%.

Критерии исключения для пациенток с дисбиозом были дополнены следующими пунктами: отсутствие эффекта при лечении рекомендуемыми лекарственными препаратами при предыдущем эпизоде дисбиоза; установленная ранее аллергическая реакция и другие побочные эффекты при использовании исследуемых препаратов; наличие противопоказаний к применению используемых лекарственных препаратов.

В IV группу (контроль) вошли 40 беременных женщин (без ВПЧ и дисбиоза) для контроля лабораторных показателей.

Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

Минимальный объем выборки, необходимый для клинического исследования (пациентки с ВПЧ и дисбиозом), был рассчитан по методу L. Thabane [167], который проводился следующим образом.

Статистическая гипотеза:

Задача: доказать эффективность применения лекарственного препарата антимикробного действия (деквалиния хлорид) в комбинации с пробиотиком, содержащим ЛЛА, для снижения частоты рецидивов дисбиоза влагалища у беременных, инфицированных ВПЧ. Сценарий: исследование предполагает оценить влияние вмешивающегося фактора (ЛЛА) на улучшение состояния биоценоза влагалища у беременных с ВПЧ и дисбиозом влагалища.

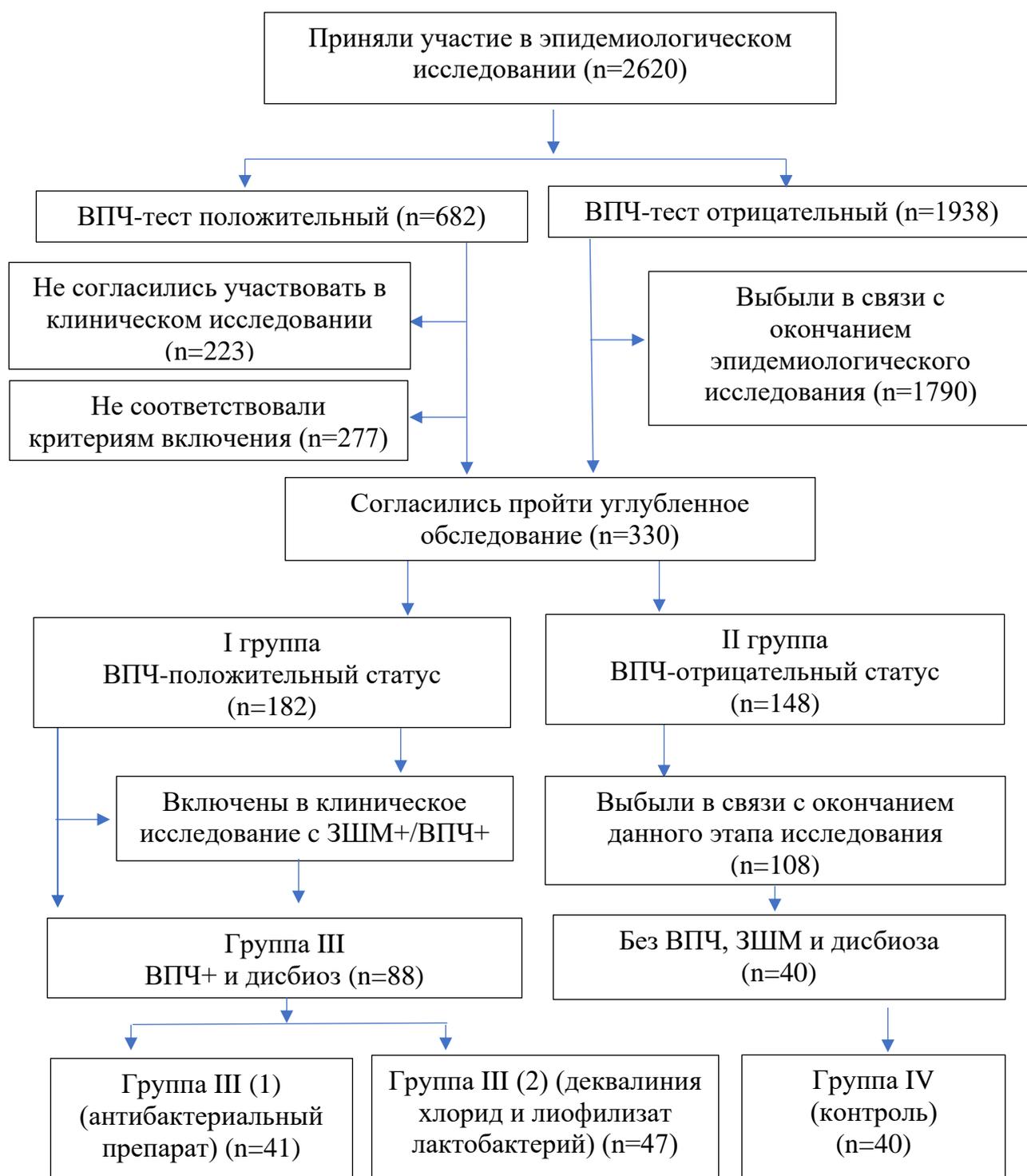


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критерий эффективности: частота дисбиоза, выявленного на основе данных объективного клинического обследования, результатов лабораторного исследования после проведенного лечения (в среднем через 3 мес), который может

иметь значение «успешное» (отсутствие рецидива дисбиоза) или «не успешное» (наличие рецидива дисбиоза).

Ранее проведенные исследования показали, что частота рецидивов БВ у женщин, не получавших ЛЛА, составляет 30%, а в группе лечения с использованием этого препарата – от 14% до 24% (среднее значение 19%). Таким образом, уменьшение этого показателя более 20% имеет клиническое значение [195, 434].

Необходимая информация:

- основная переменная исхода = наличие/отсутствие рецидива ДВ через 3 месяца после лечения;

- размер разницы клинического значения = 11%, или 0,11 (т. е. 30 – 19%)

- уровень значимости = 5%;

- мощность = 80%;

- тип теста = двусторонний (Z-тест).

Таким образом, была сформирована нулевая и альтернативная статистическая гипотеза о соответствии уровня эффективности исследуемого препарата ожидаемым данным:

- $H_0 : \pi_1 = \pi_2$;

- $H_a : \pi_1 \neq \pi_2$;

- Или

- $H_0: \varepsilon = 0$;

- $H_a: \varepsilon \neq 0$;

где π_1 и π_2 – ожидаемые и референсные значения уровня успешного ответа на лечение;

- $n = (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \times [\pi_1 \times (1 - \pi_1) + \pi_2 \times (1 - \pi_2)] / (\pi_1 - \pi_2)^2$, где

- n = размер выборки, требуемый для каждой группы;

- π_1 = первая доля = 0,19;

- π_2 = вторая доля = 0,30;

- $\pi_1 - \pi_2$ = размер разницы клинического значения = 0,10;

- α – уровень ошибки первого рода – 0,05;

- β – уровень ошибки второго рода – 0,2;
- $Z_{\alpha/2} = Z(0,05/2) = 1,96$ (зависит от желаемого уровня значимости);
- $Z_{\beta} = 0,842$ (зависит от желаемой мощности = 0,84),

Расчет производили следующим образом.

Вставив необходимую информацию в формулу, получили:

$$n = (1,96 + 0,842)^2 \times [0,19 \times (1-0,19) + 0,3 \times (1-0,3)] / (0,11) = 38,0.$$

В результате было определено значение $(\pi_1 - \pi_2) = 0,11$, представляющего собой границы, в пределах которых варьируют показатели эффективности изучаемых лекарственных средств, продемонстрированные предыдущими исследованиями.

На представленном графике (Рисунок 2) отражена зависимость необходимого объема выборки от принятых допустимых различий, при которых полученный результат будет считаться соответствующим по эффективности равной 79–83%.

Приняв указанное значение предполагаемой эффективности и проведя расчет, было получено число пациенток, которых необходимо было включить в исследование для получения репрезентативных результатов – оно должно было составлять не менее 38 человек.

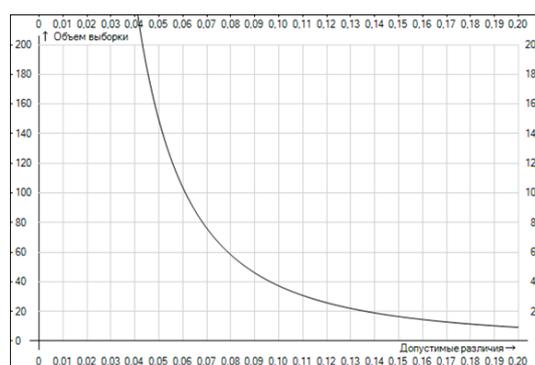


Рисунок 2 – Зависимость необходимого объема выборки от принятых допустимых различий

Необходимым условием для принятия такой выборки являлось включение всей популяции пациентов на условиях intent-to-treat (получающие лечение) в

статистический анализ. В группу сравнения должно было войти аналогичное количество пациенток.

2.2 Методы исследования

Все беременные были обследованы в полном объеме согласно Приказу 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 Клиническим рекомендациям «Нормальная беременность» от 2020 г. (РОАГ, одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ).

Для выполнения задач исследования использовали комплекс общеклинических, специальных, лабораторных методов.

2.2.1 Общеклинические методы

Обследование начинали с жалоб пациентки и их оценки. При сборе анамнеза обращали внимание на наследственность, перенесенные инфекционные и соматические заболевания, оперативные вмешательства, аллергическую предрасположенность. Социальный анамнез включал информацию о месте жительства, роде занятий, наличии связи исполняемых профессиональных обязанностей с физическими нагрузками, уточнение особенностей условий труда и быта, видов дополнительных нагрузок, наличие профессиональных вредностей.

На основании структурированного опроса оценивали менструальную, сексуальную и репродуктивную функции пациенток: менархе, регулярность и характер менструаций; коитархе, количество половых партнеров за последние три года, использование методов контрацепции; наличие беременностей в анамнезе, особенности их течения и исходы. При указании на хирургические вмешательства на органах малого таза в анамнезе уточняли объем операции и результаты морфологического исследования.

В ходе общего осмотра оценивали тип телосложения, физическое и половое развитие по шкале J. Tanner (1969) [320]: определение роста, веса, индекса массы тела (ИМТ). Для расчета индекса массы тела использовали формулу [403]: ИМТ = масса тела/рост (кг/м²).

Производили общее соматическое обследование: термометрию, измерение артериального давления (АД) методом Короткова, аускультацию сердца и легких. В зависимости от наличия экстрагенитальных заболеваний пациентки были консультированы смежными специалистами.

Акушерское исследование проводили по общепринятой схеме, оно включало визуальный осмотр наружных половых органов, оценку полового оволосения, состояния промежности и слизистых оболочек влагалища и ШМ, характера выделений. Обращали внимание на наличие «рыбного» запаха (чувствительность – 79%, специфичность – 27%). При наружном акушерском исследовании определяли положение, размер, консистенцию и форму матки, болезненность, положение и предлежание плода, его сердцебиение.

2.2.2 Специальные методы

Для рН-метрии использовали индикаторные рН-полоски (производитель: Кольпо-тест рН; Биосенсор АН, Россия) – от 3,5 до 7,5, с шагом деления 0,2–0,3–0,5 (чувствительность 72%, специфичность 60%). Нормальными считали значения рН от 3,8 до 4,5.

Забор материала выполняли из цервикального канала, заднего свода влагалища и уретры. Мазки, полученные из этих областей, окрашивали по Граму и оценивали под различными увеличениями (x40, x100) светового микроскопа Axio Scope.A1 (производитель: ZEISS, Россия). Отмечали количество лейкоцитов, наличие слизи, для микроорганизмов – отношение к окраске по Граму и морфологические особенности.

Результаты микроскопии влагалищного отделяемого оценивали на основе выделения 4 типов мазков при подсчете микробных клеток и лейкоцитов в поле

зрения. Обращали внимание на наличие «ключевых клеток» (чувствительность – 95%, специфичность – 90%).

Определение ВПЧ и типирование по группам проводили методом Hybrid Capture 2 «High Risk HPV DNA Test» (HC2) (производитель: Digene, США). Положительным считали результат при наличии клинически значимой концентрации ВПЧ ВКР, в копиях ДНК ВПЧ на 1 мл образца.

Определение типов ВПЧ выполняли с помощью теста «Квант-21», использовали «Набор реагентов для выявления, типирования и количественного определения ВПЧ методом ПЦР «HPV КВАНТ-21» (регистрационное удостоверение № ФСР 2010/08811 от 12.03.2020, производитель: ООО «НПО ДНК-Технология», Россия).

Диагностика ДНК ВПЧ с помощью «Квант-21» предназначена для выявления и типирования ДНК ВПЧ 6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 44, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82 типов. Предел обнаружения для типов ВПЧ составляет 5 копий ДНК на амплификационную пробирку (10^3 копий/мл препарата ДНК). Предел обнаружения установлен путем анализа серийных разведений лабораторных контрольных образцов. Диагностическая чувствительность теста «Квант-21» составляет – 99,3% (96,7; 100%); диагностическая специфичность – 99,9% (99,8; 99,9%).

Материалом для исследования служил соскоб из ЦК и/или зоны трансформации, выполненный цервикальной щеткой (зонд «Юнона»: цервикальная щетка; производитель: Симург, Беларусь) или универсальным зондом для взятия материала из ЦК [щеточка цервикальная (тип А); Medicare, Германия]. После взятия материала щетку обламывали, помещали в транспортную среду, где сохраняли (рабочую часть щетки) до доставки в лабораторию.

Учёт и интерпретацию результатов реакции осуществляли автоматически с помощью программного обеспечения, поставляемого с детектирующим амплификатором. При наличии в исследованном образце ДНК одного из типов ВПЧ, указывали его абсолютное количество (степень десятичного логарифма

концентрации, копий ДНК ВПЧ на образец) относительное количество, нормированное на 10^5 клеток человека в исследуемом образце.

Интерпретацию количественных значений вирусной нагрузки ВПЧ, полученных с помощью теста «Квант-21», проводили следующим образом: 10^3 копий / 10^5 клеток – считали клинически малозначимой вирусной нагрузкой (риск развития РШМ минимальный); 10^3 - 10^5 копий / 10^5 клеток – клинически значимой вирусной нагрузкой (риск развития дисплазии высокий); $> 10^5$ / 10^5 клеток расценивали как высокую вирусную нагрузку ВПЧ (риск тяжелой дисплазии и РШМ).

Для ПЦР - исследования диагностики возбудителей ИППП взятие материала выполняли из цервикального канала стерильным урогенитальным зондом, после чего его помещали в специальную пробирку типа «Эппендорф» объемом 1,5 мл с транспортной средой СТОР-М [«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)]. Диагностику осуществляли методом ПЦР в режиме реального времени. Определяли наличие патогенов: *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, вирусов: ВПГ 1, 2 типа, ЦМВ, а также наличие *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum* (использовали Комплекты реагентов для ПЦР амплификации ДНК соответствующих возбудителей, производство ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). Метод обладает диагностической чувствительностью – 95%, специфичностью – 94%.

Состав, структуру и количественную оценку микробиоты влагалища изучали 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, производитель: ООО «НПО ДНК-Технология», Россия]. Метод основан на сорбции ДНК на органическом носителе, отмывке примесей с последующей элюцией нуклеиновых кислот с сорбента. При получении результатов исследования учитывали: общую бактериальную массу (ОБМ), количество

Lactobacillus spp. и 14 основных групп микроорганизмов, представляющих условно-патогенную флору, в диагностически значимых титрах ($>10^4$ КОЕ/мл). Диагностическая чувствительность теста «Фемофлор 16» составляет 97%, специфичность – 97%, аналитическая чувствительность – не более 10 000 копий/мл.

При оценке состава условно-патогенной флоры учитывали не только ее присутствие, но и количество по отношению к ОБМ в процентах. Также определяли долю лактобактерий по отношению к ОБМ.

Интерпретацию результатов ПЦР-исследования проводили на основании рекомендаций, изложенных в Новой медицинской технологии «Применение метода полимеразной цепной реакции в реальном времени для оценки микробиоценоза урогенитального тракта у женщин», разработанной НЦАГиП им. В.И. Кулакова и НИИАиГ им. Д.О. Отта (2011).

Результаты оценивали путем определения вариантов биоценоза (абсолютный, условный нормоценоз или анаэробный/аэробный дисбиоз) на основании выделения долей *Lactobacillus spp.* (менее 80% по отношению к ОБМ или более), *Ureaplasma spp.*, *M. hominis* (10^4 ГЭ/мл) и присутствия одного или нескольких условно-патогенных микроорганизмов (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.

Для цитологического исследования мазков экто- и эндоцервикса мазки с ШМ окрашивали по Папаниколау и оценивали по классификации Бетесда (The Bethesda System) (Таблица 1) [430]. Исследовали соскоб с поверхности эндоцервикса и экзоцервикса. Забор клеточного материала осуществляли щеточками специальной конфигурации при исследовании с помощью зеркалв и наносился на два разных предметных стекла с указанием локуса забора (1 – эндоцервикс, 2 – экзоцервикс) с последующей фиксацией влажного мазка в 96% этаноле. Чувствительность метода составляет 95%, специфичность – 77,6%.

Исследование уровня экспрессии маркеров Ki-67 и p16 проводили ИЦХ методом в лаборатории ООО «Независимая лаборатория ИНВИТРО» (г. Москва, зав. лаб. – О.Н. Семенова). Исследовали соскоб с поверхности эндоцервикса.

Таблица 1 — Классификация патологических состояний шейки матки, система Бетесда

NILM	Negative for intraepithelial lesion of malignancy	Отсутствие интерэпителиальных изменений или злокачественной опухоли
ASC	Atypical squamous cells	Атипичные клетки плоского эпителия
ASCUS	Atypical squamous cells of undetermined significance	Атипичные клетки плоского эпителия неясного значения
ASC-H	Atypical squamous cells cannot exclude HSIL	Атипичные клетки плоского эпителия, не позволяющие исключить высокую степень плоскоклеточного интерэпителиального поражения
SIL	Squamous intraepithelial lesion	Плоскоклеточное интерэпителиальное поражение
HSIL	High grade squamous intraepithelial lesion	Высокая степень плоскоклеточного интерэпителиального поражения
LSIL	Low grade squamous intraepithelial lesion	Низкая степень плоскоклеточного интерэпителиального поражения
AGC	Atypical glandular cells	Атипичные железистые клетки

Оценку уровня экспрессии Ki-67 проводили с помощью поликлональных антител (MIB 1), для определения экспрессии p16 использовали моноклональные антитела (PC 10 и DO 7, DAKO LSABr Kits, Дания). Для подсчета индексов пролиферации Ki-67 и p16 применяли морфометрическую окулярную сетку Автандилова в 20 полях зрения, увеличение x400, при этом учитывали 500 клеток.

Для интерпретации полученных результатов ИЦХ-реакции случаи, в которых процент окрашенных клеток был $\leq 2\%$, считали «отрицательными». Случаи, в которых индекс мечения был $\leq 25\%$, оценивали как 1+, от 26 до 50% – как 2+, от 51 до 75% – как 3+, от 76 до 100 % – как 4+. Присутствие обоих онкобелков считали прогностически неблагоприятным показателем прогрессирования изменений эпителия ШМ.

Уровень экспрессии мРНК генов *VEGFA*, *TGF- β* , *BCL-2*, *BAG-1*, *BAX* в клетках эпителия ЦК определяли методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени. Исследования выполняли совместно со специалистами-биологами научного

подразделения компании «ДНК-Технология» (Москва, Россия, руководитель подразделения – И.С. Галкина). Забор материала осуществляли в пробирки со средой для стабилизации РНК в биопробах (набор реагентов «СторЭкс», производство ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). Для выделения нуклеиновых кислот использовали наборы «Проба НК» (производство ООО «НПО ДНК-Технология», Россия).

Уровень экспрессии мРНК генов *VEGFA*, *TGF- β* , *BCL-2*, *BAG1*, *BAH* измеряли в относительных единицах. Для каждого образца на основании уровней экспрессии 3 референсных генов (*B2M*, *GUSB*, *TBP*) вычислялся нормировочный фактор (NF) – среднее арифметическое значений C_p референсных генов: $NF = \frac{1}{3}(C_{p(tbp)} + C_{p(b2m)} + C_{p(gusb)})$

Относительное значение экспрессии гена *x* вычисляли по формуле:

$$\text{Expression}(X) = 2^{-(C_{p(x)} - NF)}$$

Параметрами использования для описания ПЦР в реальном времени служили:

C_q (или C_p) – значение характеристического цикла амплификации, автоматически определяемое детектирующим амплификатором (пороговый или индикаторный цикл).

Slope – разница в значениях C_p (ΔC_p) при разведении образца в 10 раз.

Эффективность амплификации оценивали по формуле:

$$E = 10^{-\frac{1}{slope}} \text{ или } E(\%) = (E - 1) * 100\% \text{ (формула 1).}$$

Уровень экспрессии мРНК исследованного гена *X* относительно мРНК одного референсного гена *N* определяли по формуле: $\frac{[X]}{[N]} = \frac{E^{N C_{pN}}}{E^{X C_{pX}}}$ (формула 2),

где E_N , E_X – эффективности амплификации,

C_{pN} , C_{pX} – значения пороговых циклов.

2.2.3 Инструментальные методы

Для кольпоскопического исследования использовали кольпоскоп Leisegang ISD («Leisegang Feinmechanik-Optik GmbH», Германия). Сначала выполняли простую (обзорную) кольпоскопию. Определяли форму и величину ШМ, состояние

ее поверхности, наличие и характер разрывов, границу плоского и цилиндрического эпителия, цвет и рельеф слизистой оболочки эктоцервикса, особенности сосудистого рисунка.

Расширенную кольпоскопию производили в два этапа. На первом этапе выполняли пробу с уксусной кислотой: ватный или марлевый тампон обильно смачивали в 3% растворе уксусной кислоты и обрабатывали им всю влагалищную часть ШМ. Оценивали реакцию сосудов, области ацетобелого эпителия, зону трансформации. На втором этапе проводили пробу Шиллера: зону экзоцервикса обрабатывали раствором Люголя с глицерином (3% йод, калия йодид, глицерол). Оценивали интенсивность окрашивания эпителия [321].

Для оценки кольпоскопических картин использовали принятую в РФ кольпоскопическую терминологию, предложенную Международной федерацией по патологии шейки матки и кольпоскопии (2011; 2014) [170, 230]. Кольпоскопические картины описывали согласно действующей номенклатуре:

- визуализация ШМ адекватная / неадекватная;
- визуализация стыка плоского и цилиндрического эпителия (зона трансформации – ЗТ).
 - ЗТ классифицировали как типы 1, 2, 3 в зависимости от видимости всей или части верхней границы:
 - тип 1 – вся ЗТ, включая всю верхнюю границу;
 - тип 2 – верхняя граница ЗТ частично/полностью видна в канале.
 - тип 3 – часть или вся верхняя граница ЗТ в канале не видна.
 - расположение поражения: внутри или за пределами ЗТ, расположение поражения по положению часов;
 - размер поражения:
 - количество квадрантов ШМ, покрываемых поражением;
 - размер поражения (в % от поверхности ШМ)
 - слабовыраженные поражения (1 степень):
 - тонкий ацетобелый эпителий
 - нерегулярная географическая граница

- нежная мозаика
- нежная пунктация;
- выраженные поражения (2 степень):
 - плотный ацетобелый эпителий, быстрое появление ацетоотбеливания, скрепленные отверстия крипты (железы)
 - грубая мозаика, грубая пунктация, резкая граница, знак внутренней границы, знак гребня
- изменения, подозрительные на инвазию (рак);
- атипичные сосуды;
- дополнительные признаки (подозрительные на инвазию):
 - хрупкие сосуды
 - неровная поверхность
 - экзофитное поражение
 - некроз
 - изъязвление (некротическое)
 - опухоль / крупное новообразование, подозрительное на инвазию;
- проба Шиллера: окрашенный / неокрашенный
- разные находки: стеноз (частичный или полный), врожденная аномалия, последствия после лечения, эндометриоз, врожденная ЗТ, кондилома, полип (эктоцервикальный/эндоцервикальный), воспаление.

Классификация позволяет идентифицировать выраженность поражений эктоцервикса, определять их распространённость и локализацию. Чувствительность метода кольпоскопии – 70,9–98,0%, специфичность – 45-90% [321].

2.2.4 Оценка психологического статуса беременных

Состояние тревожности у беременных оценивали по данным двух опросников: Спилбергера–Ханина [142] и госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [90, 437].

Опросник Спилбергера–Ханина представляет собой субъективную оценку пациенткой собственной тревожности в данный момент времени: реактивной тревожности (характеризуется напряжением, беспокойством, нервозностью) и личностной тревожности (устойчивая характеристика человека, склонность воспринимать большой круг ситуаций как угрозу).

Опросник состоит из 40 вопросов, разделенных на 2 части, отдельно оценивающих реактивную тревожность (вопросы 1-20) и личностную тревожность (вопросы 21-40). Результаты подсчитывали по «ключу ответов», ответы категоризировали следующим образом: до 30 баллов – низкая, 31-44 – умеренная, 45 и более – высокая тревожность.

Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS [437] позволяет определить и оценить тяжесть симптомов депрессии и тревоги в условиях общемедицинской практики. Рекомендована для первичного выявления (скрининга) тревоги и депрессии. Шкала состоит из 14 утверждений, разделенных на две подшкалы, для определения тревоги (anxiety) – нечетные пункты и депрессии (depression) – четные пункты. В ходе исследования использовали только часть опросника, касающуюся только самооценки тревоги (вопросы №№ 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13). Каждому утверждению опросника соответствовали 4 варианта ответа, отражавшие степень нарастания симптоматики – от 0 баллов (отсутствие) до 4 (максимальная выраженность). Интерпретацию результатов выполняли следующим образом: тревожность считали низкой при суммарном балле от 0 до 7 включительно; если сумма баллов составляла 8 и более, тревожность считали высокой.

Общее количество лабораторных исследований, выполненных в ходе трех этапов, представлено в Таблице 2.

2.3 Методы лечения

На этом этапе в исследование были включены 88 беременных (группа III) с ВПЧ и БВ в сроках гестации 18 - 28 недель. Пациентки III (1) группы (n=41) получали эмпирическую антимикробную терапию с учетом предполагаемой чувствительности

Таблица 2 – Общее количество выполненных лабораторных исследований

Показатели	Общее число обследованных	Количество исследований
Эпидемиологическое исследование		
Определение ВПЧ методом ПЦР	2620	2620
Цитологическое исследование	2620	2620
Микроскопическое исследование отделяемого влагалища и цервикального канала	2620	2620
Когортное исследование		
Фемофлор 16	330	330
Определение ВПГ методом ПЦР	82	82
Типирование ВПЧ	82	82
Определение вирусной нагрузки	30	30
Экспрессия Ki-67 и p16/ink4a	23	23
Экспрессия генов апоптоза и пролиферации	82	82
Клиническое исследование		
рН-метрия отделяемого влагалища	128	384
Микроскопическое исследование отделяемого влагалища	128	384
Фемофлор 16	128	384
Цитологическое исследование соскоба из цервикального канала	128	384
ПЦР на ИППП	128	128

выявленных микроорганизмов. При установлении диагноза БВ использовали крем для вагинального применения, содержащий клиндамицина фосфат 100 мг (5 г 2% крема) вагинально на ночь в течение 7 дней (разрешен для применения во время беременности во II–III триместрах). Выбор препарата для лечения БВ определяли с учетом Клинических рекомендаций РОАГ (уровень доказательности эффективности - А) [146]. Предпочтение было отдано клиндамицина фосфату для местного применения, поскольку доказано, что *A. vaginae*, который часто обнаруживается при рецидивирующем течении БВ, в большей степени чувствителен к клиндамицину (минимальная ингибирующая концентрация составляет $> 0,125$ мкг/мл против 8–256 мкг/мл – для метронидазола) [44, 179, 193]. При сочетании БВ с аэробной флорой

применяли комбинированный препарат (таблетки вагинальные), содержащий неомицина сульфат 100 мг, тернидазол 200 мг, нистатин 100 000 ЕД и преднизолон метасульфобензоата натрия 3 мг, по 1 вагинальной таблетке 1 раз в день на ночь продолжительностью 10 дней (разрешен для применения во время беременности со II триместра) [44]. При наличии грибковой инфекции пациентки принимали натамицин (полиеновый антибиотик, разрешен для использования во все сроки беременности) по 100 мг (1 суппозиторий для вагинального введения) в течение 6 дней [44, 146].

Пациентки III (2) группы (n=47) использовали деквалиния хлорид 10 мг вагинально на ночь в течение 6 дней (разрешен для применения во время беременности во всех сроках) [44] и пробиотик, содержащий ЛЛА (применение разрешено во II–III триместрах беременности) [44].

Выбор деквалиния хлорида был основан на Клинических рекомендациях Российского общества акушеров и гинекологов (РОАГ, 2019), где указано, что следует использовать препараты других групп, если лечение предыдущего эпизода заболевания рекомендованными схемами оказалось неэффективным [146]. Данная рекомендация обоснована формированием устойчивости (резистентности) анаэробных бактерий к рекомендованным средствам лечения, в частности, к клиндамицину [179]. Кроме того, известно, что клиндамицин ингибирует все штаммы лактобактерий (минимальная ингибирующая концентрация составляет 0,023–0,125 мкг/мл), из-за чего возникают благоприятные условия для развития суперинфекций и частых рецидивов [344].

Выбор в пользу деквалиния хлорида был сделан на основании сведений о том, что этот антисептик обладает широким спектром противомикробной активности в отношении анаэробов, грамотрицательных бактерий, грамположительных стрептококков, простейших и грибов. В III (2) группе применяли вагинальные таблетки, содержащие *L. acidophilus* 50 мг (не менее 100 млн жизнеспособных бактерий) в сочетании с эстриолом 0,03 мг по одной на ночь на протяжении 12 дней. Доза эстриола 0,03 мг не имеет системного влияния и признана безопасной для беременных [44].

Отечественные акушеры-гинекологи считают необходимым после завершения этапа антимикробной терапии проведение второго этапа лечения, направленного на восстановление кислотности влагалища ($\text{pH} \leq 4,5$) и нормализацию микрофлоры путем введения пробиотиков, содержащих живые лактобактерии (уровень доказательности C) [118, 123].

Проведенные ранее исследования показали, что *L. acidophilus*, введенные во влагалище, способствуют формированию нормального биоценоза за счет смещения pH среды в кислую сторону и бактерицидного действия H_2O_2 , выделяемого лактобактериями, на УППМ. Содержащийся в некоторых из таких препаратов эстриол стимулирует рост эпителия и выработку гликогена в нем, что необходимо для нормальной жизнедеятельности *L. acidophilus* [125]. Показательны также итоги мета-анализа зарубежных исследований, в которых применяли пробиотики [250]. По мнению большинства авторов, второй этап лечения препаратами, содержащими лактобактерии, является необходимым [420].

Критериями эффективности лечения считали: отсутствие клинических и лабораторных признаков инфекции через 14 дней после лечения; отсутствие рецидивов дисбиоза в течение 3 мес (продолжительность наблюдения была выбрана в связи с ограниченностью срока гестации).

2.4 Статистические методы анализа

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 [31, 133]. В зависимости от распределения количественные показатели представляли в виде $M (SD)$, где M – среднее значение, а SD – среднее квадратичное отклонение, или в виде $Me (25\%Q - 75\%Q)$, где Me – медиана, а $(25\%Q - 75\%Q)$ – первый и третий квартили. Если закон распределения большинства

количественных показателей отличался от нормального, значимость различий оценивали преимущественно при помощи непараметрических критериев. Анализ различий в независимых выборках проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни. Качественные признаки отражали в виде абсолютных чисел и относительных величин в процентах. Их различия оценивали при помощи критерия χ^2 [31, 267].

Для выявления и оценки зависимостей между признаками применяли корреляционный анализ. Для определения силы корреляции использовали непараметрический коэффициент (КФЦ) парной корреляции Спирмена (r), в случае качественных признаков - КФЦ тетраэдрической корреляции ($TK_{\text{корр}}$), V-коэффициент Крамера [313]. В когортной части исследования для количественной оценки вероятности заболеваний ШМ и ПВИ, связанных с воздействием изучаемых факторов, вычисляли относительный риск (ОР) [313]. 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 влияния фактора на частоту исхода, независимо от величины показателя ОР ($p > 0,05$) [167].

Расчет отношения шансов (ОШ) производили по формуле: $ОШ = AD/BC$, где: А – число лиц из группы, имеющих изучаемый признак; С – не имеющих; В – число лиц из группы женщин, имеющих изучаемый признак; D – не имеющих.

Для демонстрации силы связи вычисляли 95% ДИ для ОШ по методу Woolf [133]. Если значения ДИ были больше 1,0, то изучаемый признак (фактор риска, лечебный фактор) считали значимым в наступлении положительного исхода. При ДИ меньше 1,0 признак считали фактором устойчивости.

Для подтверждения взаимосвязи изучаемых параметров применяли многофакторный регрессионный анализ. Для построения прогностических моделей использовали метод бинарной логистической регрессии с пошаговым алгоритмом включения и исключения предикторов (способ Вальда). На основании рассчитанных КФЦ регрессии с достигнутыми уровнями значимости для каждого строили уравнение логистической регрессии [86, 133]. Пороговое значение логистической функции P определяли с помощью ROC-анализа, с использованием КФЦ детерминации Найджелкерка (доля дисперсии прогнозируемого события) и расчетом площади под ROC-кривой (взаимосвязь прогноза события и значения логистической регрессионной функции). Значения функции в точке cut-off и выше соответствовали прогнозу события (риск есть).

При построении логит-регрессионных моделей с целью выявления ассоциации между наличием ВПЧ-инфекции и изменениями микробиоты влагалища и нормализованной экспрессии генов использовали методы нелинейного оценивания.

Полученные результаты сводили в таблицы, которые представлены в описательной части настоящей работы.

ГЛАВА 3. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ У БЕРЕМЕННЫХ И ИХ КЛИНИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА (РЕЗУЛЬТАТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

3.1 Распространенность папилломавирусной инфекции и заболеваний шейки матки у беременных

В ходе настоящего исследования установлено, что частота встречаемости заболеваний ШМ по данным объективного осмотра (визуальный аудит с использованием пробы с 3% уксусной кислотой) составила 27,2%. Воспалительные болезни ШМ (N72) на этом этапе были выявлены у 23,6% обследованных, цервикальная дисплазия неуточненная (N87.9) – у 3,2%, другие невоспалительные болезни шейки матки (N88) встречались редко (суммарно – 0,4%). Среди последних (другие невоспалительные болезни ШМ) были установлены такие диагнозы, как: стриктура и стеноз ШМ (N88.2) – у трех беременных, гипертрофическое удлинение ШМ (N88.4) – у одной, другие уточненные невоспалительные болезни ШМ (децидуоз) (N88.8) – у двух, полип ШМ (N84.1) – у одной, полип других отделов женских половых органов (децидуальный полип) (N84.8) – у двух, аногенитальные бородавки (кондилома шейки матки) (A63.0) – у двух.

Наличие ПВИ было установлено у 26,0% обследованных беременных. Заболевания ШМ были диагностированы у 89,4% пациенток, инфицированных ВПЧ, их отсутствие было констатировано у 10,6%. Среди остальных 1938 (74,0%) беременных без ВПЧ 91,5% были здоровы (без признаков заболеваний ШМ), у 8,5% были выявлены болезни ШМ ($p < 0,001$).

Результаты исследования частоты встречаемости заболеваний ШМ у беременных на основании объективного обследования с учетом результатов анализа на ВПЧ представлены в Таблице 3. Как видно из данных Таблицы 3, у 714 пациенток всего было установлено 794 диагноза заболеваний ШМ. Таким образом,

Таблица 3 – Частота встречаемости заболеваний шейки матки у беременных по данным визуального осмотра с использованием уксусной кислоты

Показатели	Общее число беременных (n=2620)		ВПЧ + (n=682)		ВПЧ- (n=1938)		p ВПЧ+ / ВПЧ-
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Воспалительные болезни ШМ (N72)	619	23,6	541	79,3	158	8,2	<0,001
Цервикальная дисплазия неутонченная (N87.9)	84	3,2	69	10,1	15	0,8	<0,001
Другие невоспалительные болезни ШМ (N88, N84)	11	0,4	5	0,7	6	0,3	0,16
Не выявлены	1906	72,8	67	9,9	1759	90,7	<0,001
Итого	2620	100	682	100	1938	100	-

распространенность болезней ШМ на 1000 беременных составила 1112,0‰, где безусловно лидировали воспалительные болезни (880,4‰). Сопоставление показателей демонстрирует, что присутствие ПВИ ассоциируется с увеличением встречаемости заболеваний ШМ в 10,5 раз даже на этапе диагностики путем визуального осмотра вкупе с выполнением пробы Шиллера (p <0,001).

Далее распространенность и структура заболеваний ШМ в изучаемой когорте была уточнена на основании результатов цитологического исследования, которые представлены в разделе 3.3 (стр. 76).

3.2 Клинико-социальная характеристика беременных, инфицированных вирусом папилломы человека

Для воссоздания клинико-социального портрета беременных, инфицированных ВПЧ (n=682), был проведен анализ, показатели которого представлены в Таблицах 4–8.

Установлено, что средний возраст пациенток с ВПЧ-инфекцией составил 29,0 (SD 2,0) лет, большинство из них находились в возрасте 25–35 лет (64,5%). Эквивалентны оказались доли замужних, незамужних и разведенных беременных, подобное соотношение имело место и в отношении наличия детей (Таблица 4).

Таблица 4 – Медико-социальная характеристика беременных, инфицированных ВПЧ

Показатели	n=682	%
Возраст		
<25 лет	123	18,0
25-30 лет	219	32,1
31-35 лет	234	34,4
> 35 лет	106	15,5
Семейное положение		
Замужем	226	33,1
Не замужем	234	34,1
Разведены	222	32,8
Наличие детей		
Есть дети	345	50,6
Детей нет	337	49,4
Вредные привычки		
Курение табака	285	41,8
Употребление алкоголя	93	13,6

При анализе встречаемости вредных привычек опрошенных респонденток выявлено, что более 40% курят или курили до начала беременности, более 13% – указали на употребление до беременности алкогольных напитков.

Анализ данных акушерско-гинекологического анамнеза (Таблица 5) показал, что менархе у большинства пациенток наступило в 12-14 лет, а половой дебют совпал с совершеннолетием или случился после него.

На частую смену полового партнера указали 61,8% ответивших на этот вопрос беременных с ВПЧ-инфекцией, из них более половины (55,5%) за последние 3 года сменили более 4 половых партнеров. Проведенный анализ показал, что не каждая из опрошенных пациенток имела опыт предохранения от наступления нежелательной беременности. КОК применяли немногим более трети пациенток. Обращает на себя внимание практика прерванного полового контакта у каждой четвертой пациентки и ожидаемо низкая частота приверженности использования презервативов.

Из данных, приведенных в Таблице 6, следует, что в среднем участницы исследования перенесли не менее двух гинекологических заболеваний –2,4 (SD 0,4)

Таблица 5 – Данные гинекологического анамнеза у беременных с ВПЧ

Показатели	n=682	%*
Возраст менархе и менструальная функция		
До 11 лет включительно	2	0,3%
12-14 лет	543	79,6
15 и старше	137	20,0
Расстройства менструации	144	21,1
Возраст коитархе		
До 18 лет	228	33,4
18 лет и старше	454	66,6
Количество половых партнеров за последние 3 года		
1	219	38,2*
2-3	158	27,5*
4 и более	197	34,3*
Не указали	108	15,8
Метод контрацепции		
Прерванный половой акт	138	24,6*
Презерватив	160	28,5*
Комбинированные оральные контрацептивы	205	36,5*
Внутриматочный контрацептив	49	8,7*
Хирургическая стерилизация (после данной гестации)	9	1,6*
Не указали	121	17,7

* частота рассчитана на число респонденток, ответивших на вопрос

на одну беременную. На болезни ШМ в анамнезе указали 9 из 10 обследованных, на расстройства менструации – каждая пятая.

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), ИППП и инфекции, вызванные УПМ, в анамнезе имели место у 54,1% пациенток. Наиболее частыми были указания на микоплазменную инфекцию и БВ. У каждой третьей в анамнезе были выявлены трихомониаз, хламидийная инфекция, АВ и КВВ. Среднее число инфекций на одну беременную составило 2,8 (SD 0,6). Неинфекционные заболевания половых органов в анамнезе имели место у каждой третьей (34,0%).

В результате анализа данных репродуктивного анамнеза (Таблица 7) было установлено, что без малого половина пациенток с ВПЧ-инфекцией имели в анамнезе указания на беременность, не закончившуюся деторождением. Среди исходов этих беременностей абсолютно лидировали аборты (острый кюретаж –

Таблица 6 — Частота и структура перенесенных гинекологических заболеваний у беременных с ВПЧ

	n=682	%
Болезни шейки матки (N72, N84.1, N86, N88, N87.0, 87.9)	610	89,4
Расстройства менструаций (N92.0 - 92.3)	144	21,1
Сальпингоофорит хронический (N70.0)	62	9,1
Сальпингоофорит острый (N70.1)	82	12,0
Гиперплазия и полипы эндометрия (N84, N85.0)	54	7,9
Кисты яичников (N83.0 – 83.2)	30	4,4
Эндометриоз наружный генитальный (N80.1 -80.9)	64	9,4
Аденомиоз (N80.0)	60	8,8
Доброкачественная дисплазия молочной железы (N60.1)	120	17,6
Трихомониаз (A59)	220	32,2
Хламидийная инфекция (A56.0)	221	32,4
Микоплазменная инфекция (A63.8)	301	44,1
Аэробный вагинит (N73)	224	32,8
Кандидозный вульвовагинит (B37)	225	32,9
Бактериальный вагиноз (N89)	284	41,7

48,6%, медикаментозный аборт – 33,6%), доля СВ, включая неразвивающуюся беременность, составила 14,9%.

Таблица 7 — Частота и исходы беременностей в анамнезе, не закончившихся деторождением

Показатели	n=682	%
Хирургический аборт	156	22,9
Медикаментозный аборт	108	15,8
Самопроизвольный выкидыш	39	5,7
Неразвивающаяся беременность	9	1,2
Внематочная беременность	9	1,0
Всего	321	47,0

Данные о наличии в анамнезе экстрагенитальных заболеваний представлены в Таблице 8. Как видно из данных, в ней представленных, чаще всего в изучаемой когорте имели место железодефицитная анемия (35,3%), ожирение (20,5%) и болезни сердца и сосудов (13,4%). Среднее число выявленных экстрагенитальных заболеваний в анамнезе на одну беременную составило 0,9 (SD 0,3).

Таблица 8 – Частота встречаемости экстрагенитальных заболеваний в анамнезе

Показатели	n=682	%
Болезни органов дыхания	60	8,8
Болезни сердца и сосудов	92	13,4
Болезни желудочно-кишечного тракта	61	8,9
Болезни печени и желчевыводящих путей	44	6,5
Болезни почек и мочевыводящих путей	18	2,6
Заболевания щитовидной железы	41	6,0
Ожирение	140	20,5
Железодефицитная анемия	241	35,3

Таким образом, когорту беременных, инфицированных ВПЧ, формируют лица оптимального репродуктивного возраста - 64,5% [средний возраст – 29,0 (SD 2,0) лет], среди которых 34,3% за последние 3 года сменили четырех и более половых партнеров, при этом только 28,5% использовали презервативы. Практика табакокурения имела место у 41,8%, и каждая вторая (54,1%) перенесла в прошлом ИППП и/или воспалительные заболевания половых органов со средним количеством перенесенных инфекций на одну пациентку, равным 2,8 (SD 0,6).

3.3 Результаты лабораторного обследования беременных, инфицированных вирусом папилломы человека

В Таблице 9 приведены данные частоты верификации и структуры заболеваний ШМ с учетом данных цитологического исследования, представленные в сравнении когорт ВПЧ-инфицированных (n=682) пациенток и беременных без ВПЧ-инфекции (n=1938).

Цитологическое исследование продемонстрировало статистически более значимую выявляемость заболеваний ШМ по сравнению с только объективным исследованием вкупе с пробой Шиллера (30,3% против 27,2%, p=0,013).

Структура заболеваний ШМ с учетом результатов цитологического исследования представлена в Таблице 9, откуда видно, что в ней так же преобладают воспалительные болезни (N72, включая ASCUS), а среди ВПЧ-инфицированных интраэпителиальные поражения имеют место у каждой десятой (10,6%).

Таблица 9 — Результаты комплексного обследования беременных с учетом цитологического исследования, в зависимости от наличия ВПЧ-инфекции

Показатели	ВПЧ+, n=682		ВПЧ-, n=1938		p	Всего, n=2620	
	Абс.	%	Абс.	%		Абс.	%
Данные цитологического исследования, n=2620							
Нормальная цитологическая картина	69	10,1	1766	91,1	<0,0001	1835	70,0
Аномальная цитологическая картина	613	89,9	172	8,9	<0,0001	785	30,0
Всего	682	100	1938	100	<0,0001	2620	100
Структура заболеваний шейки матки, n=794							
Воспаление	472	76,7	148	82,7	0,0002	620	78,1
ASCUS (с т.ч. в сочетании с воспалением)	73	11,9	24	13,4	0,61	97	12,2
LSIL	41	6,7	1	0,5	0,001	42	5,3
HSIL	24	3,9	0	0	0,073	24	3,0
Другие невоспалительные болезни ШМ	5	0,8	6	3,4	0,008	11	1,4
Всего	615	100	179	100	<0,0001	794	100
Общая встречаемость заболеваний шейки матки, n=2620							
Заболеваний ШМ нет	67	9,8	1759	90,8	<0,0001	1826	69,7
Заболевания ШМ есть	615	90,2	179	9,2	<0,0001	794	30,3
Всего	682	100	1938	100	<0,0001	2620	100

Обращает внимание, что в группе беременных без ВПЧ-инфекции HSIL не было обнаружено ни в одном наблюдении, а нормальные цитологические картины (Таблица 9) среди этой когорты женщин встречались чаще в 9 раз ($p < 0,0001$).

В ходе исследования установлено, что относительный риск наличия болезней 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 риск был существенно выше – 17,6 (OR=17,58; 95% ДИ 2,46–125,76, $p < 0,0001$).

Таким образом, в структуре заболеваний ШМ у беременных доминируют воспалительные заболевания. Вместе с тем у пациенток с ПВИ значимо чаще ($p < 0,0001$) наблюдаются аномальные цитологические картины и верифицируются интраэпителиальные поражения ШМ.

Резюмируя вышеизложенное, следует подчеркнуть, что по результатам эпидемиологического исследования на основании объективного осмотра вкупе с пробой с уксусной кислотой и данных цитологического исследования установлена частота встречаемости заболеваний ШМ у беременных, равная 30,3%. Среди заболеваний ШМ в изучаемой когорте доминируют воспалительные болезни ШМ (N72, включая ASCUS), которые выявлены у 27,4% (соответственно 23,7% и 3,7%), LSIL (N87) обнаружена у 1,6%, HSIL (N87.2) - у 0,9%, другие невоспалительные болезни шейки матки (N88) – суммарно у 0,4%.

Распространенность ПВИ у беременных составила 26,0%. Когорту беременных с ПВИ формируют преимущественно лица активного репродуктивного возраста (64,5%), их средний возраст составляет 29,0 (SD 2,0) лет. Среди этих беременных 34,3% за последние 3 года сменили четырех и более половых партнеров, при этом только 28,5% использовали презервативы, 41,8% – практиковали табакокурение, а каждая вторая (54,1%) перенесла в прошлом ИППП и/или воспалительные заболевания половых органов.

Важным для концептуального осмысления полученных результатов является тот факт, что ВПЧ-инфекция увеличивает относительный риск наличия болезней ШМ у беременных в 10,5 раз (OR=10,5; 95% ДИ: 9,06–12,18, $p < 0,0001$), в отношении верификации LSIL/HSIL это влияние еще более выражено (OR=17,58; 95% ДИ 2,46–125,76, $p < 0,0001$).

ГЛАВА 4. ФАКТОРЫ РИСКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ И ПРЕДИКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ У БЕРЕМЕННЫХ (РЕЗУЛЬТАТЫ КОГОРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

4.1 Сравнительная клиничко-социальная характеристика обследованных беременных

В ходе исследования, целью которого явилось улучшение диагностики заболеваний ШМ и ПВИ, принимали во внимание, что беременные с ВПЧ-инфекцией могут не иметь заболеваний ШМ, и, напротив, у беременных без ВПЧ они могут присутствовать. Для выявления факторов риска заболеваний ШМ и ПВИ были сформированы две группы, в которые вошли 330 беременных. Распределение этих пациенток по возрасту представлено в Таблице 10.

Таблица 10 – Распределение пациенток по возрасту, n (%)

Возраст, лет	Группы (n=330)								Всего	
	I – ВПЧ-положительные (n=182)				II – ВПЧ-отрицательные (n=148)					
	ЗШМ есть		ЗШМ нет		ЗШМ есть		ЗШМ нет		Абс.	%
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
<25	8	9,3*#	10	10,4*	15	20,0	23	31,5	56	17,0
25-30	26	30,2	38	39,6	22	29,3	20	27,4	106	32,1
31-35	30	34,9	40	41,7	30	40,0	21	28,8	121	36,7
> 35	22	25,6*#&	8	8,3	8	10,7	9	12,3	47	14,2
Всего	86	100	96	100	75	100	73	100	330	100

Примечание: * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) по сравнению с соответствующими значениями в группе II без ЗШМ; # – в группе II с ЗШМ; & – в группе I без ЗШМ (ЗШМ – заболевания шейки матки)

Согласно данным, представленным в Таблице 10, беременные с ВПЧ и заболеваниями ШМ преимущественно были старше 31 года (60,5%) и более многочисленными по сравнению с беременными без ВПЧ и без болезней ШМ того же возраста (41,1%, $p=0,02$). Доли женщин в более молодых возрастных группах статистически значимо не отличались.

Установлено, что риск заболеваний ШМ был вдвое выше у ВПЧ-положительных пациенток старше 35 лет по сравнению с беременными того же возраста без ВПЧ (ОР=2,24; 95% ДИ: 1,03-4,88, $p = 0,05$), причем при ВПЧ-положительном статусе этот риск возрастал с увеличением возраста. В других возрастных группах частота заболеваний ШМ была сопоставима.

Полученные данные свидетельствуют, что при ВПЧ-положительном статусе возраст пациенток менее 25 лет можно рассматривать как «защитный фактор», так как у них риск заболеваний ШМ был, напротив, вдвое ниже по сравнению с когортой беременных 35-лет и старше (ОР=0,45; 95% ДИ: 0,21-0,98, $p = 0,05$). При этом риск выявления ВПЧ у беременных моложе 25 лет был достоверно ниже (ОР=0,39; 95% ДИ: 0,23-0,65, $p = 0,0003$), чем у более старших пациенток, в когорте которых он от возраста не зависел (ОР=1,44; 95% ДИ: 0,83-2,50, $p = 0,26$).

Возрастная структура коитархе представлена в Таблице 11.

Таблица 11 – Распределение пациенток по возрасту коитархе, n (%)

Возраст коитархе, лет	Группы (n=330)								Всего	
	I – ВПЧ + (n=182)				II – ВПЧ - (n=148)					
	ЗШМ есть		ЗШМ нет		ЗШМ есть		ЗШМ нет		Абс.	%
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Менее 15	39	45,4*#&	26	27,1 *	11	14,7	2	2,7	78	23,6
15-16	21	24,4*#	21	21,9*	9	12,0	15	20,5	66	20,0
17-18	18	20,9	19	19,8	14	18,7	10	13,7	61	18,5
19-21	5	5,8*#&	17	17,7*	16	21,3	21	28,8	59	17,9
Более 21	3	3,5*#&	13	13,5*#	25	33,3	25	34,3	66	20,0
Всего	86	100	96	100	75	100	73	100	330	100

Примечание: * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) по сравнению с соответствующими значениями в группе II без ЗШМ; # – в группе II с ЗШМ; & – в группе I без ЗШМ

Анализ данных, представленных в Таблице 11, демонстрирует довольно высокий удельный вес женщин, имевших коитархе в возрасте до 19 лет (62,1%), причем среди ВПЧ-положительных доля таких пациенток была значимо больше, чем среди неинфицированных (соответственно 79,1%, против 41,2%, $p < 0,0001$).

Выявлена значимость коитархе в возрасте до 19 лет в повышении частоты заболеваний ШМ по сравнению с пациентками с коитархе в 19 лет и старше среди

ВПЧ-инфицированных (ОР=9,75; 95% ДИ: 4,85-19,60, $p < 0,001$). Установлено, что наличие ПВИ достоверно влияет на риск заболеваний ШМ у пациенток с ранним коитархе по сравнению с его отсутствием (О =1,87; 95% ДИ: 1,33-2,62, $p < 0,001$).

Вместе с тем у пациенток с коитархе до 19 лет риск обнаружения ВПЧ оказался в 2,4 раза выше по сравнению с пациентками того же возраста без ВПЧ (ОР=2,36; 95% ДИ: 1,83-3,05, $p < 0,0001$) и, напротив, он был ниже у пациенток с коитархе в возрасте старше 19 лет (ОР=0,47; 95% ДИ: 0,33-0,67, $p < 0,0001$). Таким образом, коитархе в возрасте до 19 лет является фактором риска как ПВИ, так и заболеваний ШМ, а коитархе в возрасте 19 лет и старше ассоциируется со снижением риска ВПЧ-инфекции в 2 раза. Интересно, что у беременных с коитархе в возрасте 15 лет и младше частота заболеваний ШМ была выше при отсутствии ПВИ (14,7% против 2,7%), при этом риск заболеваний ШМ в этой когорте возрастал в 5,3 раза (ОР=5,35; 95% ДИ: 1,23-23,32, $p = 0,004$).

По брачному статусу беременные распределились в одинаковых долях – по трети из них были замужем, не состояли в браке или были разведены (Таблица 12).

Таблица 12 – Распределение пациенток по семейному положению и наличию детей, n (%)

Показатели	Группы (n=330)								Всего	
	I – ВПЧ + (n=182)				II – ВПЧ - (n=148)					
	ЗШМ есть		ЗШМ нет		ЗШМ есть		ЗШМ нет		Абс.	%
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Брачный статус										
Замужем	19	22,1*	27	28,1	19	25,3*	38	52,1	103	31,2
Не замужем	38	44,2	37	38,6	30	40,0	18	24,7	123	37,3
Разведены	29	33,7	32	33,3	26	34,7	17	23,2	104	31,5
Всего	86	100	96	100	75	100	73	100	330	100
Наличие детей										
Дети есть	46	53,5	40	41,7	43	57,3	43	58,9	172	52,1
Детей нет	40	46,5	56	58,3	32	42,7	30	41,1	158	47,9
Всего	86	100	96	100	75	100	73	100	330	100

Примечание: * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) по сравнению с соответствующими значениями в группе II без ЗШМ

Беременные без ВПЧ и без болезней ШМ значимо чаще были замужними по сравнению с ВПЧ-положительными с заболеваниями ШМ (соответственно 52,1% против 22,1%, $p < 0,05$). Однако риск ЗШМ у замужних и незамужних/разведенных оказался одинаковым ($p = 0,77$), независимо от статуса ПВИ: замужние – 22,1% против 25,3% (ОР=0,87; 95% ДИ: 0,50-1,52); не состоящие в браке – 77,9% против 74,7% (ОР=1,04; 95% ДИ: 0,88-1,24). При этом риск ВПЧ-инфекции все же был выше у незамужних/разведенных пациенток по сравнению с замужними (ОР=3,53; 95% ДИ: 2,21-5,62, $p < 0,0001$). Интересно, что пациентки, не состоящие в браке, даже в отсутствие ПВИ чаще, чем замужние, имели заболевания ШМ (соответственно 74,7% против 25,3%), их риск в этой когорте оказался значимо выше (ОР=2,95; 95% ДИ: 1,96-4,44, $p < 0,0001$). В то же время наличие детей никак не коррелировало ни со статусом ВПЧ, ни с наличием заболеваний ШМ.

Положительный ответ о привычке табакокурения (Таблица 13) у беременных с ВПЧ+ и заболеваниями ШМ встречался более часто, чем у женщин без ВПЧ и болезней ШМ (53,5% против 24,7%, $p < 0,0001$).

Таблица 13 – Распределение пациенток по наличию вредных привычек, n (%)

Показатели	Группы (n=330)								Всего	
	I – ВПЧ + (n=182)				II – ВПЧ - (n=148)					
	ЗШМ есть		ЗШМ нет		ЗШМ есть		ЗШМ нет		Абс.	%
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Табакокурение										
Признают	46	53,5*	42	43,8	29	38,7	18	24,7	135	40,9
Отрицают	40	46,5	54	56,3	46	61,3	55	73,3	195	59,1
Всего	86	100	96	100	75	100	73	100	330	100
Употребление алкоголя до беременности										
Признают	21	24,4*	18	18,8*	10	13,3	4	5,5	53	16,1
Отрицают	65	75,6	78	81,2	65	86,7	69	94,5	277	83,9
Всего	86	100	96	100	75	100	73	100	330	100

Примечание: * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) по сравнению с соответствующими значениями в группе II без ЗШМ

Табакокурение не служило значимым фактором риска заболеваний ШМ у пациенток с ПВИ по сравнению с ее отсутствием (53,5% против 38,7%; ОР=1,38;

95% ДИ: 0,98–1,96, $p = 0,09$) и частота болезней ШМ у них не зависела от статуса ВПЧ. Также курение не влияло на частоту последних у пациенток с ВПЧ- (53,5% против 46,5%, $OR=1,09$; 95% ДИ: 0,76-1,58, $p = 0,73$). Однако для ПВИ в когорте курящих пациенток риск оказался выше (97,3% против 63,4%; $OR=1,52$; 95% ДИ: 1,15–2,01, $p = 0,003$).

Проведенный анализ показал, что доля женщин с ВПЧ+ и наличием заболеваний ШМ, употреблявших алкоголь до беременности, была выше по сравнению с теми, у кого ВПЧ/ЗШМ не было (24,4% против 5,5%; $p = 0,006$). Однако, употребление алкоголя до беременности не оказывало влияния ни на риск заболеваний ШМ при наличии ПВИ по сравнению с пациентками без ПВИ (24,4% против 13,3%; $OR=1,83$; 95% ДИ: 0,92-3,64, $p = 0,11$), ни на риск заболеваний ШМ у пациенток без ВПЧ (13,3% против 4,5%; $OR=2,43$; 95% ДИ: 0,80-7,41, $p = 0,18$). Вместе с тем риск для ПВИ при употреблении алкоголя оказался выше (43,2% против 18,6%; $OR=2,27$; 95% ДИ: 1,28–4,01, $p = 0,006$).

Проведенное исследование позволило установить, что пациентки сравниваемых групп не имели различий ($p > 0,05$) в возрасте менархе и частоте расстройств менструаций (Рисунки 4-5).

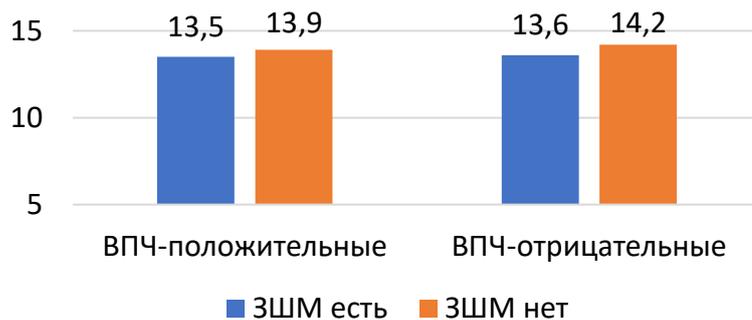


Рисунок 4 – Зависимость среднего возраста менархе от наличия болезней ШМ и ВПЧ статуса

Установлено, что средний возраст менархе колебался в нормальных пределах, от 13,5 до 13,9 лет. Частота расстройств менструальной функции не превышала 25% и не различалась между группами (Рисунок 5).

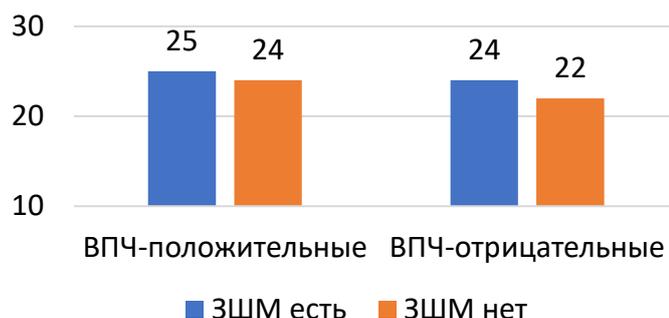


Рисунок 5 – Зависимость частоты расстройств менструации от наличия болезней ШМ и ВПЧ статуса, %

Анализ используемых методов контрацепции (Таблица 14) показал, что чаще всего пациентки использовали мужские презервативы (32,7%) и комбинированные оральные контрацептивы (30,9%).

Таблица 14 – Распределение пациенток по частоте использования методов контрацепции до беременности, n (%)

Показатели	Группы (n=330)								Всего	
	I – ВПЧ + (n=182)				II – ВПЧ - (n=148)					
	ЗШМ есть		ЗШМ нет		ЗШМ есть		ЗШМ нет		Абс.	%
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Прерванный половой акт	25	29,1*	19	19,8*	14	18,7	2	2,7	60	18,2
Презерватив	19	22,1*	26	27,1	24	32,0	39	53,4	108	32,7
КОК	27	31,4	31	32,3	20	26,7	24	32,9	102	30,9
ВМК	6	7,0	8	8,3	3	4,0	5	6,9	22	6,7
Хирургическая стерилизация	0	0	1	1,0	0	0	0	0	1	0,3
Не указали	9	10,5	11	11,5	14	18,7	3	4,1	37	11,2
Всего	86	100	96	100	75	100	73	100	330	100

Примечание: * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) по сравнению с соответствующим значением в группе II без ЗШМ; КОК – комбинированная оральная контрацепция; ВМК – внутриматочный контрацептив

Беременные с ВПЧ+ значимо реже использовали презерватив, чем женщины без ВПЧ (соответственно 49,2% против 85,4%, $p = 0,0009$), что закономерно увеличивало риск ПВИ (42,6% против 24,7%; $OR=1,72$; 95% ДИ: 1,26-2,36,

$p < 0,0001$), в то время как в группе использовавших презервативы риск ВПЧ соответственно был значимо ниже (ОР=0,58; 95% ДИ: 0,42-0,80, $p < 0,0001$).

Использование презерватива имело влияние на риск заболеваний ШМ у женщин без ВПЧ, снижая его (ОР=0,60; 95% ДИ: 0,40-0,89, $p = 0,01$), но при наличии ВПЧ никак на него не влияло (ОР=0,82; 95% ДИ: 0,49-1,37, $p = 0,54$).

Проведенный анализ показал, что прерванный половой акт пациентки с ВПЧ+ по сравнению с ВПЧ- практиковали незначимо чаще (48,9% против 21,4%, $p = 0,07$), однако у них не было обнаружено риска заболеваний ШМ (ОР=1,56; 95% ДИ: 0,88-2,77, $p = 0,18$). Интересно, что практика прерванного полового акта значимо увеличивала риск заболеваний ШМ у пациенток без ПВИ (18,7% против 2,7%, ОР=6,81; 95% ДИ: 1,60-28,93, $p = 0,004$). Другие методы контрацепции никак не влияли ни на риск заболеваний ШМ, ни на риск ПВИ ($p > 0,05$).

Пациентки с ВПЧ, как с болезнями ШМ, так и без них, указывали на большее число половых партнеров, чем беременные без ВПЧ (Таблица 15).

Таблица 15 – Распределение пациенток по числу половых партнеров в течение последних трех лет, n (%)

Число	Группы (n=330)								Всего	
	I – ВПЧ + (n=182)				II – ВПЧ - (n=148)					
	ЗШМ есть		ЗШМ нет		ЗШМ есть		ЗШМ нет		Абс.	%
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Один	13	15,1 *#	19	19,8 *#	32	42,7	43	58,9	107	32,4
2-3	20	23,3	31	32,3	11	14,7	17	23,3	79	23,9
4 и более	33	38,3 *	29	30,2 *	22	29,3 *	10	13,7	94	28,5
Нет данных	20	23,3 *	17	17,7	10	13,3	3	4,1	50	15,2
Всего	86	100	96	100	75	100	73	100	330	100

Примечание: * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) по сравнению с соответствующими значениями в группе II без ЗШМ; # – в группе II с ЗШМ по критерию χ^2 по сравнению с соответствующими значениями в группе II

Как видно из данных, представленных в Таблице 15, большинство пациенток за последние 3 года имели только одного полового партнера, при этом среди

беременных с ВПЧ- таких было значимо больше, чем среди пациенток с ВПЧ+ (соответственно 50,7% против 17,6%, $p < 0,0001$), что можно расценивать как поведенческий фактор, снижающий риск ПВИ (OR=0,34; 95% ДИ: 0,24-0,49).

У беременных, указавших на наличие 4 и более партнеров в течение последних 3-х лет, ПВИ была выявлена значимо чаще (34,1% против 18,9%, $p = 0,003$) и ее риск был выше в 2,7 раза (OR=2,73; 95% ДИ: 1,23-6,05, $p = 0,019$). Аналогично был выше и риск заболеваний ШМ в присутствии ВПЧ по сравнению с женщинами без ВПЧ (OR=2,80; 95% ДИ: 1,48-5,29, $p = 0,0009$).

В когорте пациенток с ВПЧ при наличии 4 и более партнеров по сравнению с имевшими только одного партнера, риск заболеваний ШМ оказался в 2,5 раза выше (OR=2,54; 95% ДИ: 1,44-4,48, $p = 0,001$). Наличие значимого различия говорит о том, что этот признак можно расценивать как фактор риска заболеваний ШМ у ВПЧ-инфицированных беременных. Вместе с тем женщины, имевшие только одного полового партнера, имели достоверно более низкий риск ЗШМ/ВПЧ (OR=0,39; 95% ДИ: 0,22-0,70, $p = 0,001$). Следует подчеркнуть, что даже у пациенток без ПВИ риск болезней ШМ был вдвое выше, если число половых партнеров за 3 года превышало 4 (OR=2,14; 95% ДИ: 1,09-4,20, $p = 0,03$).

Как следует из данных, приведенных в Таблице 16, перво- и повторнобеременные распределились в группах поровну и влияния на риски ПВИ и ЗШМ они не оказывали.

Таблица 16 – Распределение пациенток по признаку первой или повторной беременности, n (%)

Беременность	Группы (n=330)								Всего	
	I – ВПЧ + (n=182)				II – ВПЧ - (n=148)					
	ЗШМ есть		ЗШМ нет		ЗШМ есть		ЗШМ нет		Абс.	%
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Первая	29	33,7	29	30,2	21	28,0	32	43,8	111	33,6
Повторная	57	66,6	67	69,8	54	72,0	41	56,3	219	66,4
Всего	86	100	96	100	75	100	73	100	330	100

Примечание — статистически значимых межгрупповых различий нет

В Таблице 17 дана характеристика гинекологических заболеваний, выявленных у обследованных беременных.

Таблица 17 – Распределение пациенток по частоте и структуре гинекологических заболеваний, n (%)

Беременность	Группы (n=330)								Всего	
	I – ВПЧ + (n=182)				II – ВПЧ - (n=148)					
	ЗШМ есть		ЗШМ нет		ЗШМ есть		ЗШМ нет		Абс.	%
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Невоспалительные заболевания половых органов										
Гиперплазия эндометрия	7	8,1	6	6,3	6	8,0	2	2,7	21	6,4
Кисты яичников	6	7,0	4	4,2	3	4,0	2	2,7	15	4,6
Эндометриоз	10	11,6	8	8,3	6	8,0	4	5,3	28	8,5
Аденомиоз	11	12,8	14	14,6	9	12,0	2	2,7	36	10,9
Количество на 1 беременную	0,4* (34/86)		0,3 (32/96)		0,3 (24/75)		0,1 (10/73)		0,3 (100/330)	
Воспалительные заболевания половых органов										
Сальпингоофорит хронический	10	11,6	8	8,3	8	10,7	6	7,9	32	9,7
Сальпингоофорит острый	14	16,3	18	18,8	16	21,3	-	-	48	14,6
Трихомониаз	30	34,9*	29	30,2*	26	34,7*	8	11,0	93	28,2
Хламидийная инфекция	27	31,4	38	39,6*	20	26,7	14	19,2	89	27,0
Микоплазменная инфекция	48	55,8*	56	58,3*	42	56,0*	23	31,5	169	51,2
Аэробный вагинит	49	57,0*	34	35,4	27	36,0	11	15,1	121	36,7
Кандидозный вульвовагинит	38	44,2*	36	37,5	23	30,7	16	21,9	113	34,2
Бактериальный вагиноз	57	66,2*	38	39,6*	25	30,0	8	11,0	128	38,8
Количество на 1 беременную	3,2* (273/86)		2,6 (247/96)		2,5 (187/75)		1,2 (86/73)		2,4 (793/330)	
Количество на 1 беременную (всего)	3,6* (307/86)		2,9 (279/96)		2,8 (211/75)		1,3 (96/73)		2,7 (893/330)	

Примечание: * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) по сравнению с соответствующими значениями в группе II без ЗШМ по критерию χ^2

Как видно из данных, представленных в Таблице 17, число перенесенных гинекологических заболеваний в целом по выборке составило в среднем 2,7 на одну беременную. Обращает на себя внимание преобладание воспалительных заболеваний нижнего отдела полового тракта по сравнению с невоспалительными ($p < 0,0001$) и явная зависимость частоты инфекционно-воспалительных заболеваний в анамнезе у женщин с ВПЧ и заболеваниями ШМ по сравнению с женщинами без ВПЧ/заболеваний ШМ ($p < 0,001$). Среди этих заболеваний - трихомонадная, хламидийная, микоплазменная инфекции, аэробный вагинит, вульвовагинальный кандидоз, БВ.

При этом проведенный анализ показал, что у пациенток с ВПЧ-инфекцией риск заболеваний ШМ повышается в 1,6 раза при наличии в анамнезе аэробного вагинита (ОР=1,58; 95% ДИ: 1,11-2,25, $p = 0,01$) и БВ (ОР=1,99; 95% ДИ: 1,40-2,83, $p < 0,001$) по сравнению с беременными без ВПЧ.

При отсутствии ПВИ у беременных имело место увеличение риска заболеваний ШМ в случае наличия в анамнезе микоплазменной инфекции в отличие от отсутствия риска при наличии ПВИ (соответственно ОР=1,78; 95% ДИ: 1,20-2,63, $p = 0,005$ против ОР=0,96; 95% ДИ: 0,74-1,23, $p = 0,85$) и трихомониаза (соответственно ОР=3,16; 95% ДИ: 1,53-6,53, $p = 0,001$ против ОР=1,16; 95% ДИ: 0,76-1,76, $p = 0,61$). Интересно, что БВ в анамнезе повышал риск заболеваний ШМ и при наличии ВПЧ (соответственно ОР=3,04; 95% ДИ: 4,47-6,30, $p = 0,02$ против ОР=1,67; 95% ДИ: 1,25-2,24, $p = 0,0006$ у женщин без явных заболеваний ШМ).

Риск ВПЧ-инфекции оказался выше у пациенток, перенесших ранее хламидийную (ОР=1,56; 95% ДИ: 1,09-2,21, $p = 0,02$) и микоплазменную инфекцию (ОР=1,30; 95% ДИ: 1,04-1,62, $p = 0,02$), аэробный вагинит (ОР=1,78; 95% ДИ: 1,29-2,44, $p = 0,0003$), КВВ (ОР=1,54; 95% ДИ: 1,12-2,13, $p = 0,009$) и БВ (ОР=2,37; 95% ДИ: 1,70-3,29, $p < 0,001$), при этом риск для БВ и аэробного вагинита был больше.

Анализ участия в скрининге РШМ (частота посещений гинеколога) показал, что ежегодно или не реже 1 раза в 2 года проходили обследование у гинеколога большинство беременных изучаемой когорты (57,3%). Самыми дисциплинированными были женщины без ВПЧ и без ЗШМ – осмотр и

цитологическое исследование 83,6% из них проходили ежегодно или 1 раз в 2 года. Женщины с ВПЧ (как с ЗШМ, так и без них) проходили осмотр у гинеколога реже, чем женщины без ВПЧ (87,7%), при этом 32,6% из них были среди пациенток с ВПЧ и болезнями ШМ (Таблица 18).

Таблица 18 — Зависимость наличия ВПЧ – инфекции от частоты посещений акушера-гинеколога и скринингового цитологического исследования, n (%)

Частота посещений	Группы (n=330)								Всего	
	I – ВПЧ + (n=182)				II – ВПЧ - (n=148)					
	ЗШМ есть		ЗШМ нет		ЗШМ есть		ЗШМ нет		Абс.	%
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Ежегодно	12	14,0 *	25	26,0*	17	22,7 *	36	49,4	90	27,3
1 раз в 2 года	16	18,6	26	27,1	32	42,7	25	34,2	99	30,0
1 раз в 3-5 л.	30	34,8*	19	19,8	18	24,0	12	16,4	79	23,9
Не посещали	28	32,6 *	26	27,1 *	8	10,6	0	0	62	18,8
Всего	86	100	96	100	75	100	73	100	330	100

Примечание: * – различия статистически значимы (при $p < 0,05$) по критерию χ^2 по сравнению с соответствующими значениями в группе II без ЗШМ

Как видно из данных, представленных в Таблице 18, беременные, инфицированные ВПЧ, реже посещали гинеколога ($p=0,016$) и, соответственно, не проходили регулярно цитологический скрининг. Таким образом, подтверждена прямая зависимость наличия ВПЧ – инфекции от частоты посещения гинеколога и выполнения цитологического исследования.

Установлено, что среди пациенток, которые не проходили обследование, по сравнению с теми, кто делал это регулярно или, как минимум, 1 раз в 3-5 лет, риск наличия болезней ШМ был вдвое выше (ОР = 2,07; 95% ДИ: 1,48-2,98, $p < 0,001$), а риск обнаружения ПВИ – в 5,5 раз выше (ОР = 5,49; 95% ДИ: 2,70-11,17, $p < 0,0001$).

Вместе с тем, беременные, посещавшие гинеколога 1 раз в 2-3 года, не имели значимых различий по частоте выявления у них заболеваний ШМ по сравнению с пациентками, проходившими обследование ежегодно (ОР=0,75; 95% ДИ: 0,38-1,49, $p = 0,54$). Те же, кто проходил скрининг 1 раз в 3-5 лет, имели значимо более высокий риск заболеваний ШМ (ОР=2,33; 95% ДИ: 1,27-4,28, $p = 0,007$) по

сравнению с ежегодно обследуемыми. В целом, двухлетний интервал между скринингом по сравнению с более длительными периодами между обследованиями способствовал снижению риска болезней ШМ (ОР=0,48; 95% ДИ: 0,34-0,48, $p < 0,0001$), но не влиял на риск выявления ВПЧ (ОР=0,81; 95% ДИ: 0,66-1,01, $p = 0,07$). Кроме того, у женщин без ВПЧ риск заболеваний ШМ не зависел от частоты посещений гинеколога для осмотра и цитологического скрининга ($p > 0,05$).

Итоги сводного анализа факторов, влияющих на риск заболеваний ШМ и ВПЧ-инфекции представлен в следующем разделе.

4.2 Анализ факторов, влияющих на риск заболеваний шейки матки и инфицирования ВПЧ

С помощью многофакторного регрессионного анализа у беременных, включенных в исследование, среди персональных вербально выявляемых признаков - характеристик социального статуса, репродуктивного и контрацептивного поведения, проведен поиск факторов, значимых для риска возникновения заболеваний ШМ и ВПЧ-инфекции. Выявленные факторы были ранжированы в зависимости от выраженности риска (от максимального к минимальному). Результаты представлены в Таблицах 19–21.

Таблица 19 — Медико-социальные факторы риска заболеваний ШМ у женщин с ВПЧ-инфекцией

Признак	ОР	95% ДИ	p
Коитархе до 19 лет	9,75	4,85-19,60	< 0,001
Более 4 половых партнеров за 3 года	2,80	1,48-5,29	0,001
Возраст старше 35 лет	2,24	1,03-4,88	0,05
Отсутствие скрининга	2,07	1,48-2,98	<0,001
Бактериальный вагиноз в анамнезе	1,99	1,40-2,83	<0,001
Аэробный вагинит в анамнезе	1,58	1,11-2,25	0,01

Как видно из данных Таблицы 19, наиболее значимыми факторами, влияющими на риск возникновения болезней ШМ у беременных с ВПЧ-инфекцией

оказались коитархе до 19 лет, смена более четырех половых партнеров за 3 года, отсутствие скрининга и возраст старше 35 лет, а также указания в анамнезе на перенесенные БВ и аэробный вагинит. Наиболее значимыми для риска верификации ПВИ в период гестации (Таблица 20) оказались отсутствие регулярного скрининга, внебрачные половые контакты, более четырех половых партнеров за 3 года, бактериальный вагиноз в анамнезе, коитархе до 19 лет и употребление алкоголя.

Таблица 20 – Медико-социальные факторы риска выявления у беременных папилломавирусной инфекции

Признак	ОР	95% ДИ	<i>p</i>
Отсутствие скрининга	5,49	2,70-11,17	<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
Употребление алкоголя	2,27	1,28-4,01	0,006
Аэробный вагинит в анамнезе	1,78	1,29-2,44	0,0003
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
Не замужем/разведены	3,53	2,21-5,62	<0,0001
Коитархе до 19 лет	2,36	1,83-3,05	<0,0001

Представляют интерес результаты исследования, позволившие выделить факторы, снижающие риск заболеваний ШМ и ВПЧ-инфекции (Таблица 21). Наиболее значимыми из них явились моногамные отношения, регулярный (не реже 1 раза в 2 года) скрининг РШМ, а также возраст моложе 25 лет. Риск выявления ВПЧ оказался ниже у пациенток при использовании презервативов, коитархе старше 18 лет и наличии одного полового партнера, при наличии указанных факторов риск заболеваний ШМ и ПВИ снижался в 2 раза.

Проведенный анализ показал, что риск ЗШМ носит интегральный характер, который определяют довольно большое количество факторов и при отсутствии ПВИ. Так, риск ЗШМ был выше у ВПЧ-отрицательных пациенток с коитархе в

Таблица 21 – Медико-социальные факторы, снижающие риск заболеваний ШМ и ВПЧ-инфекции

Признак	ОР	95% ДИ	<i>p</i>
Факторы, снижающие риск ЗШМ у ВПЧ-инфицированных женщин			
Регулярный (не реже 1 раза в 2 года) скрининг РШМ	0,48	0,34-0,48	<0,0001
Возраст моложе 25 лет	0,45	0,21-0,98	0,05
Факторы, снижающие риск инфицирования ВПЧ ВКР			
Использование презервативов	0,58	0,42-0,80	<0,0001
Коитархе старше 18 лет	0,47	0,33-0,67	<0,0001
Один половой партнер	0,39	0,22-0,70	0,001

Примечание: ЗШМ – заболевания ШМ

возрасте 15 лет и младше (ОР=5,35; 95% ДИ: 1,23-23,32, $p=0,004$), практикующих прерванный половой акт (ОР=6,81; 95% ДИ: 1,60-28,93, $p=0,004$), не состоящих в браке (ОР=1,56; 95% ДИ: 1,19-2,05, $p=0,002$), а также у женщин, сменивших 4 и более половых партнеров за 3 года (ОР=2,14; 95% ДИ: 1,09-4,20, $p=0,03$), и у беременных, в анамнезе которых были указания на перенесенные микоплазменную инфекцию (ОР=1,78; 95% ДИ: 1,20-2,63, $p=0,005$), трихомониаз (ОР=3,16; 95% ДИ: 1,53-6,53, $p=0,001$) и БВ (ОР=3,04; 95% ДИ: 4,47-6,30, $p=0,02$).

Таким образом, наиболее значимыми факторами риска ВПЧ-инфекции у беременных следует считать: отсутствие регулярного скрининга, сексуальную активность вне брака, смену более 4 половых партнеров за 3 года, бактериальный вагиноз в анамнезе, коитархе до достижения 19 лет и употребление алкоголя. Кроме инфицирования ВПЧ, представляют интерес такие значимые факторы риска заболеваний ШМ, как коитархе до 19 лет, смена более 4 половых партнеров за 3 года, отсутствие скрининга, возраст старше 35 лет, а также перенесенные ранее БВ и аэробный вагинит.

Среди факторов, снижающих риск ПВИ у беременных, отмечены использование презервативов, коитархе старше 19 лет и наличие постоянного полового партнера. Низкий риск болезней ШМ имеет место при регулярном (не реже 1 раза в 2 года) скрининге РШМ, а также у женщин моложе 25 лет.

С целью получения инструмента прогноза персонального риска выявления ПВИ у женщин изучаемой когорты с помощью метода бинарной логистической регрессии была построена математическая Модель 1. Были отобраны 7 независимых предикторов, совокупность которых в большей степени влияла на риски выявления ВПЧ. Уравнение имело вид: $P = 1 / (1 + e^{-Z})$, где $Z = -41,5 + 4,18X_{\text{МИК}} + 2,85X_{\text{АЭ}} + 2,95X_{\text{ВВК}} + 4,23X_{\text{кур}} + 3,22X_{\text{АЛК}} - 2,62X_{\text{НПЖ}} + 3,95X_{\text{КПП}}$,

где P - вероятность выявления ПВИ;

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

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

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

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

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

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

$X_{\text{КПП}}$ – смена более 4-х половых партнеров за 3 года (0 - отсутствие; 1 - наличие). Пороговое значение логистической функции P определяли с помощью ROC - анализа (Рисунок 4).

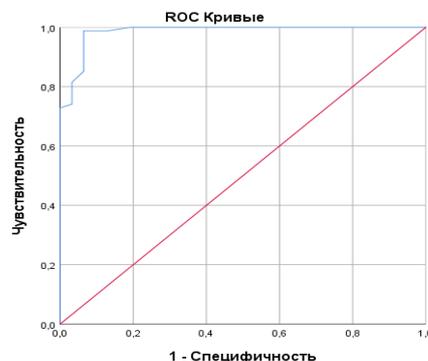


Рисунок 6 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности выявления ВПЧ-инфекции от значения логистической функции P (Модель 1)

Полученная Модель 1 оказалась статистически значимой ($p < 0,001$), и, согласно значению КФЦ детерминации Найджелкерка, определяла 87,9% дисперсии вероятности обнаружения ВПЧ. Площадь под ROC-кривой,

соответствующая взаимосвязи прогноза обнаружения ВПЧ и значения логистической регрессионной функции, составила $0,99 \pm 0,01$ (95% ДИ: 0,9-1).

Пороговое значение функции Р в точке cut-off составило 0,603, то есть значения функции, равные или превышающие его, соответствуют риску обнаружения ВПЧ. Чувствительность модели - 98,8%, специфичность - 93,5%, диагностическая эффективность – 72,3%. Прикладное значение полученного инструмента прогноза модели тем более высоко, что используемые в ней предикторы информативны уже на этапе прекоцепции, что особенно важно для женщин возрастной группы моложе 30 лет, не подлежащих скринингу.

4.3 Результаты клинико-лабораторного обследования беременных

4.3.1 Частота встречаемости поражений шейки матки

Сравнительная частота поражений ШМ, по данным цитологического исследования, у беременных с ВПЧ-инфекцией и без таковой, вошедших во второй этап исследования (n=330), представлена в Таблице 22.

Таблица 22 – Сравнительная частота встречаемости поражений шейки матки по данным цитологического исследования, n (%)

Поражения шейки матки	Группы (n=330)				Всего	
	ВПЧ+ (n=182)		ВПЧ- (n=148)			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ASCUS	9	5,0	1	0,7*	10	3,0
LSIL	8	4,4	1	0,7	9	2,7
HSIL	3	1,7	0	0	3	0,9
Воспаление	86	47,3	16	10,8**	102	30,9
Норма	76	41,8	130	87,8**	206	62,4
Всего	182	100	148	100	330	100

Примечание: различия статистически значимы: * p=0,05, ** p <0,001

Как видно из цитологического исследования, представленных в Таблице 22, частота атипических изменений ШМ у беременных с ВПЧ оказалась сопоставимой

с неинфицированными, как для LSIL, так и для HSIL. Однако значимо более высокими оказались показатели частоты обнаружения ASCUS и воспалительной реакции клеток ($p < 0,001$). Расчет связи воспаления с фактом ВПЧ-инфекции показал наличие достоверно большего риска по сравнению с женщинами без ВПЧ (ОР=4,37, 95% ДИ: 2,68-7,12; $p < 0,001$). Зависимость ASCUS от наличия ВПЧ также была статистически значимой (ОР=7,32, 95% ДИ: 1,00-57,11; $p = 0,05$), равно как и зависимость суммарно для LSIL и HSIL (ОР =9,76; 95% ДИ: 1,28-74,19; $p = 0,02$).

4.3.2 Характеристика микробиоценоза влагалища и цервикального канала обследованных пациенток

В Таблице 23 представлен состав микробиоты влагалища 182 пациенток с ВПЧ-инфекцией и 148 женщин – без ВПЧ. Учитывали результаты, при наличии УПМ с удельным весом в количестве более 20% по отношению к ОБМ и долей *Lactobacillus spp.* менее 80%. Данные, приведенные в Таблице 23, указывают, что доля лактобактерий ниже нормальных значений у пациенток с ВПЧ вдвое выше, чем у беременных без ВПЧ. У трети пациенток выявлена анаэробная флора, характерная для БВ (*Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Porphyromonas spp.*, *Atopobium vaginae*, *Mobiluncus spp.*) и *Mycoplasma genitalium*, а у каждой четвертой – микроорганизмы аэробной группы (*Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Enterobacteriaceae*). *Candida spp.* отмечена у каждой пятой участницы исследования, и ее частота оказалась сопоставима между группами. Из спектра УПМ идентифицировали также *Ureaplasma (urealyticum, parvum)*, которые у пациенток с ВПЧ были выявлены в 3,4 раза чаще, чем у женщин без ВПЧ.

Риск инфицирования *Gardnerella vaginalis* и БВ-ассоциированных микроорганизмов у пациенток с ПВИ по сравнению оказался в 5,5 раза выше, чем у беременных без ПВИ (ОШ=5,58; 95% ДИ: 2,98-10,45, $p < 0,001$), для *Atopobium vaginae* риск был выше в 4 раза (ОШ=4,21; 95% ДИ: 2,36-7,50; $p < 0,001$), а для *Ureaplasma urealyticum* и *Ureaplasma parvum* – в 5,8 раза (ОШ=5,82; 95% ДИ: 2,80-11,92; $p < 0,001$).

Таблица 23 – Сравнительный состав микробиоты влагалища обследованных беременных, n (%)

Микроорганизмы	ВПЧ+ (n=182)			ВПЧ- (n=148)			p ₁	p ₂
	n	%	lg, Me (Q25%-Q75%)	n	%	lg, Me (Q25%-Q75%)		
<i>Lactobacillus spp.</i>	56	30,8	6,6 (6,4-7,1)	23	15,5	9,6 (6,0-0,2)	0,002	0,05
<i>Eubacterium spp.</i>	69	37,9	4,9 (3,2-5,0)	30	20,3	4,6 (3,3-5,1)	<0,001	0,59
<i>Atopobium vaginae</i>	67	36,8	4,8 (1,3-7,2)	18	12,3	4,6 (1,5-4,8)	<0,001	0,55
<i>Gardnerella vaginalis,</i> <i>Prevotella bivia,</i> <i>Porphyromonas spp.</i>	67	36,8	4,8 (3,3-5,1)	14	9,5	4,7 (1,5-4,8)	<0,001	0,49
<i>Mobiluncus spp.,</i> <i>Corynebacterium spp.</i>	67	36,8	4,0 (3,2-4,9)	19	12,8	3,3 (3,1-4,3)	<0,001	0,24
<i>Megasphaera spp., Veillonella</i> <i>spp., Dialister spp.</i>	58	31,9	4,4 (3,4-5,2)	11	7,4	4,4 (3,2-5,0)	<0,001	0,85
<i>Ureaplasma (urealyticum,</i> <i>parvum)</i>	54	29,7	4,6 (2,9-4,8)	10	6,8	3,6 (2,1-4,8)	<0,001	0,11
<i>Streptococcus spp.</i>	51	28,0	3,4 (2,9-4,1)	23	15,5	3,6 (3,4-3,9)	0,01	0,37
<i>Candida spp.</i>	51	28,0	3,3 (3,0-3,8)	30	20,2	3,3 (3,1-3,6)	0,13	0,55
<i>Staphylococcus spp.</i>	44	24,2	3,0 (2,8-3,9)	18	12,3	3,2 (3,1-3,7)	0,008	0,25
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	44	24,2	3,9 (3,3-5,4)	8	5,4	3,7 (3,2-4,8)	<0,001	0,27
<i>Enterobacteriaceae</i>	44	24,2	3,0 (2,8-4,0)	19	12,8	3,4 (3,1-3,4)	0,02	0,07
<i>Lachnobacterium spp.,</i> <i>Clostridium spp.</i>	38	20,9	3,3 (3,0-4,0)	7	4,7	3,9 (3,4-3,9)	<0,001	0,75
<i>Sneathia spp., Leptotrichia</i> <i>spp., Fusobacterium spp.</i>	33	18,1	4,2 (3,3-5,5)	7	4,7	5,2 (4,5-5,9)	<0,001	0,05
<i>Mycoplasma hominis</i>	18	9,9	4,9 (4,4-6,3)	8	5,4	5,1 (4,0-5,8)	0,19	0,66
<i>Mycoplasma genitalium</i>	56	30,8	5,8 (4,2-6,9)	11	7,4	4,8 (4,6-5,4)	<0,001	0,04

Примечание: статистически значимая разница p₁ – между количеством пациенток, p₂ – между концентрацией микроорганизмов

Проведенный анализ показал, что для группы аэробных бактерий наличие ВПЧ увеличивало риск инфицирования в 2,8 раза (ОШ=2,77; 95% ДИ: 1,77-4,34; $p < 0,001$). Присутствие *Candida spp.* не зависело от наличия ПВИ (ОШ=1,53; 95% ДИ: 0,92-10,45; $p = 0,13$). Низкое содержание лактобактерий в биотопе пациенток с ВПЧ встречалось в 2,4 раза чаще по сравнению с отсутствием ВПЧ-инфекции (ОШ=2,41; 95% ДИ: 1,40-4,17, $p = 0,002$).

Построение логит-регрессионной модели позволило определить, что наличие ПВИ сопряжено со снижением концентрации лактобактерий в вагинальном содержимом ниже 80,0% (Рисунок 7).

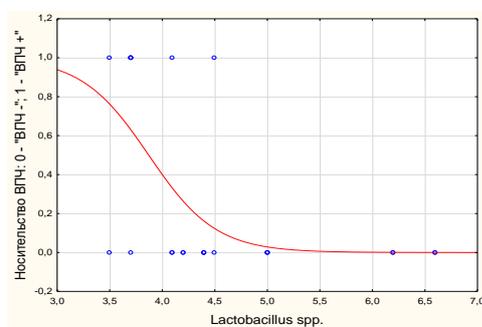


Рисунок 7 – Ассоциация между наличием ВПЧ-инфекции и концентрацией лактобактерий в вагинальном содержимом

Ассоциация ПВИ со снижением концентрацией лактобактерий в вагинальном содержимом была статистически значима ($\chi^2=6,0$; $p = 0,014$), чувствительность составила 89,0%, специфичность – 57,0%). В то же время для *Ureaplasma spp.* была выявлена ассоциация обратного характера (Рисунок 8).

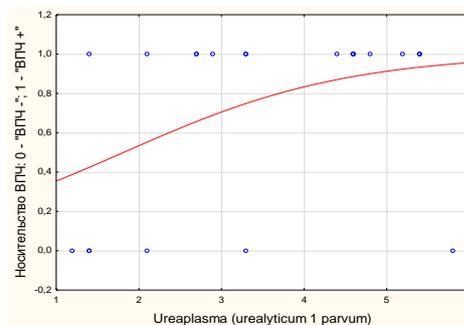


Рисунок 8 – Ассоциация между наличием ВПЧ-инфекции и концентрацией *Ureaplasma spp.*

Ассоциация ПВИ с повышением концентрации *Ureaplasma spp.* в вагинальном содержимом также была статистически значима ($\chi^2=3,92$, $p=0,048$, чувствительность – 73,0%, специфичность – 53,0 %). У 38,5% пациенток с ВПЧ был выявлен БВ (изолированно или в сочетании с КВВ и/или АВ). На фоне ВПЧ у 48,4% во время настоящей беременности наблюдали рецидивирующее течение дисбиоза.

Высокая частота воспалительных изменений ШМ при большом разнообразии выявляемой микрофлоры у данной категории пациенток свидетельствует в пользу роли воспаления и дисбиоза в формировании предраковых заболеваний ШМ. На основании логит-регрессионного анализа была выявлена ассоциация вероятности развития LSIL/HSIL в зависимости от концентрации лактобактерий (Рисунок 9).

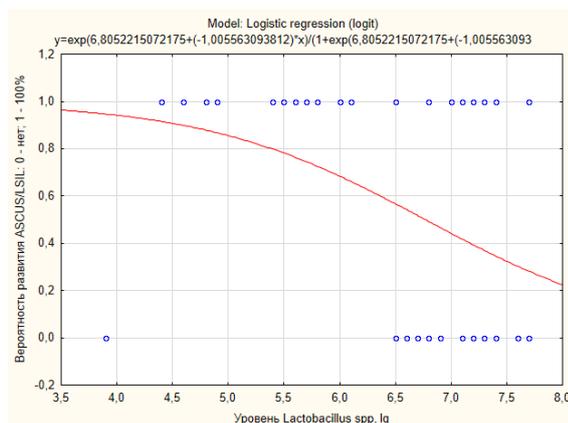


Рисунок 9 – Ассоциация вероятности развития LSIL/HSIL в зависимости от концентрации *Lactobacillus spp.*

Показано, что в присутствии *Lactobacillus spp.* в достаточном количестве в вагинальном содержимом вероятность развития LSIL/HSIL статистически значимо ниже ($\chi^2=8,0$; $p=0,005$, чувствительность - 65,0%, специфичность - 69,0%). При этом вероятность обнаружения LSIL/HSIL возрастает до 80,0% при концентрации *Lactobacillus spp.* ниже lg 5,4.

В ходе исследования также была выявлена сильная положительная ассоциация между увеличением концентрации таких микроорганизмов, как *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Porphyromonas spp.* и вероятностью развития LSIL/HSIL (Рисунок 10).

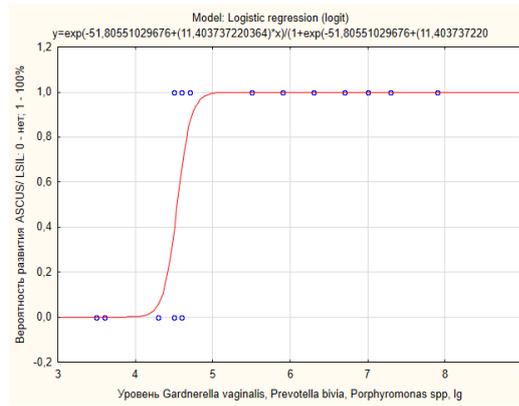


Рисунок 10 — Ассоциация вероятности развития LSIL/HSIL в зависимости от концентрации *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Porphyromonas spp.*

Выявленная ассоциация оказалась статистически значимой ($\chi^2=25,2$; $p < 0,001$) с чувствительностью 92,3% и специфичностью 90,7%. При этом важно, что вероятность наличия LSIL/HSIL резко увеличивается при концентрации *Gardnerella vaginalis* и других БВ-ассоциированных бактерий выше lg 4,3.

Концентрация *Atopobium vaginae* во влагалищном содержимом также оказалась ассоциирована с вероятностью развития LSIL/HSIL (Рисунок 11).

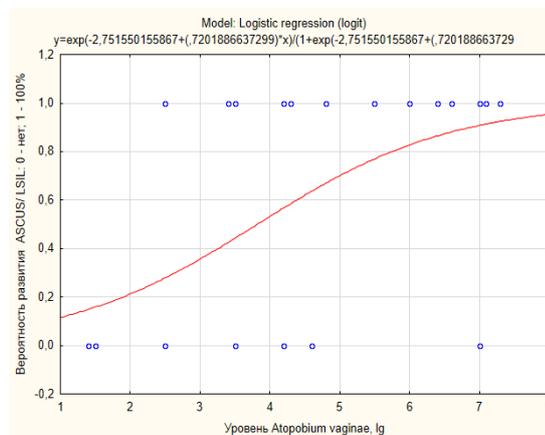


Рисунок 11 — Ассоциация вероятности развития LSIL/HSIL в зависимости от концентрации *Atopobium vaginae*

Данная модель также оказалась статистически значимой ($\chi^2=8,0$; $p=0,005$), однако она была менее чувствительна, чем предыдущая (79,0%), а специфичность ее составила 64,0%. Проведенный анализ показал, что 80-процентный порог вероятности развития LSIL/HSIL преодолевается лишь при концентрации

Atopobium vaginae около 1g 5,8, что значительно выше по сравнению с соответствующим показателем для *Gardnerella vaginalis* и других БВ-ассоциированных бактерий.

Изучение ассоциаций между вероятностью развития LSIL/HSIL и концентрациями *Candida spp.* и аэробных бактерий (*Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* и *Enterobacteriaceae*) никакой зависимости не выявило ($p < 0,1$).

Для изучения влияния нарушений биоценоза влагалища на возникновение интраэпителиальных поражений ШМ был проведен сравнительный анализ их частоты встречаемости среди пациенток с ВПЧ без дисбиоза влагалища (ВПЧ+/ДВ-; n=94) и с ВПЧ в сочетании с дисбиозом влагалища (ВПЧ+/ДВ+; n=88). Были отобраны пациентки с БВ. Результаты представлены в Таблице 24.

Таблица 24 – Сравнительная частота интраэпителиальных поражений шейки матки в группах пациенток с ПВИ в зависимости от ее сочетания с рецидивирующим бактериальным вагинозом, n (%)

Характеристики	Группы				p
	ВПЧ+/ДВ – (n=94)		ВПЧ+/ДВ+ (n=88)		
	абс.	%	абс.	%	
Норма	10	10,6	36	40,9	<0,001
ASCUS	1	1,1	11	12,5	0,005
LSIL	6	6,4	9	10,2	0,385
HSIL	4	4,3	1	1,1	0,405
Воспаление	73	77,7	31	35,2	<0,001

Из данных, представленных в Таблице 24, видно, что частота нормальных цитологических картин среди пациенток с ВПЧ+/ДВ – была существенно меньше за счет значимого различия в частоте воспаления, скорее всего, за счет инфицирования микроорганизмами не анаэробной группы. Норму среди пациенток с ВПЧ+/ДВ+ выявляли в 3,9 раза чаще. Напротив, частота ASCUS у пациенток с ВПЧ+/ДВ+ была выше в 11,4 раза, что, вероятно, свидетельствует о специфичности действия УПМ на эпителий ШМ.

Как видно из данных, представленных в Таблице 24, значимых различий по частоте выявления LSIL и HSIL получено не было.

Был проведен сравнительный анализ состава микробиоты влагалища и ЦК (Таблица 25).

Таблица 25 – Сравнительная характеристика состава микробиоты влагалища обследованных беременных, инфицированных ВПЧ, во влагалище и цервикальном канале, lg Me (Q25%-Q75%)

Микроорганизмы	Влагалище	Цервикальный канал	p
<i>Lactobacillus spp.</i>	9,6 (6,0-10,2)	9,4 (6,2-10,5)	0,54
<i>Eubacterium spp.</i>	4,9 (3,2-5,0)	5,2 (3,3-5,3)	0,80
<i>Atopobium vaginae</i>	4,8 (1,3-7,2)	5,0 (1,4-7,0)	0,75
<i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Prevotella bivia</i> , <i>Porphyromonas spp.</i>	4,8 (3,3-5,1)	4,5 (3,0-5,2)	0,44
<i>Mobiluncus spp.</i> , <i>Corynebacterium spp.</i>	4,0 (3,2-4,9)	4,2 (2,5-5,0)	0,42
<i>Megasphaera spp.</i> , <i>Veillonella spp.</i> , <i>Dialister spp.</i>	4,4 (3,4-5,2)	4,7 (3,0-5,4)	0,45
<i>Ureaplasma (urealyticum</i> , <i>parvum)</i>	3,6 (2,1-4,8)	3,9 (2,2-4,6)	0,29
<i>Streptococcus spp.</i>	3,4 (2,9-4,1)	3,2 (2,5-4,1)	0,22
<i>Candida spp.</i>	3,3 (3,0-3,8)	3,1 (2,8-4,0)	0,25
<i>Staphylococcus spp.</i>	3,0 (2,8-3,9)	2,7 (2,1-4,1)	0,19
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	3,9 (3,3-5,4)	4,2 (3,1-5,8)	0,27
<i>Enterobacteriaceae</i>	3,0 (2,8-4,0)	3,2 (2,5-3,8)	0,34
<i>Lachnobacterium spp.</i> , <i>Clostridium spp.</i>	3,3 (3,0-4,0)	3,4 (3,1-3,8)	0,75
<i>Sneathia spp.</i> , <i>Leptotrichia spp.</i> , <i>Fusobacterium spp.</i>	4,2 (3,3-5,5)	4,6 (2,2-5,2)	0,55
<i>Mycoplasma hominis</i>	4,9 (4,4 -6,3)	5,3 (4,1 – 6,8)	0,38
<i>Mycoplasma genitalium</i>	5,8 (4,2-6,9)	4,7 (3,1-7,0)	0,35

Статистически значимых различий в содержании отдельных возбудителей между указанными локусами обнаружено не было, что позволяет считать микробиоту обеих точек забора биоматериала сопоставимой.

Проведенный анализ показал, что, у трети беременных с ПВИ (30,8%) доля *Lactobacillus spp.* снижена и выявляется анаэробная флора, характерная для БВ (36,8%), а у каждой четвертой (24,2%) – микроорганизмы аэробной группы, что статистически значимо выше по сравнению с пациентками без ВПЧ.

Установлена значимая ассоциация наличия ПВИ со снижением в вагинальном содержимом концентрации лактобактерий ($p = 0,002$) и повышением - уреаплазм ($p = 0,03$). Выявлена значимая ассоциация между вероятностью развития LSIL/HSIL и концентрацией *Gardnerella vaginalis* в сочетании с другими БВ-ассоциированными бактериями с высокими показателями диагностической значимости, а также с менее значимыми – с концентрацией *Atopobium vaginae*.

4.4 Современные методы диагностики и их прогностическая значимость в развитии интраэпителиальных поражений у беременных, инфицированных вирусом папилломы человека

4.4.1 Типирование вирусов папилломы человека

Спектр вирусных типов, выявленных у беременных с ПВИ, представлен в Таблице 26.

Таблица 26 – Типы вирусов папилломы человека, выявленные у обследованных беременных (n=182)

Тип ВПЧ	n	%
16	25	24,7
18	35	19,2
31	20	11,0
33	11	6,0
35	9	4,9
39	12	6,6
51	13	7,1
52	12	6,6
56	10	5,5
58	8	4,4
59	7	3,9

Как видно из данных, представленных в Таблице 26, среди всего спектра типов ВПЧ по частоте встречаемости лидировали 16 и 18 типы (суммарно – 43,9%). В то же время типы 31, 39, 51 и 52 (суммарно - 31,3%) встречались с меньшей частотой, остальные выявлялись редко (менее 6% каждый, суммарно – 23,7%).

Частота выявления сочетания нескольких типов ВПЧ представлена в Таблице 27, откуда видно, что по частоте выявляемости нескольких типов ВПЧ у беременных преобладали 16 и 18 (8,2%), среднее число типов составило 1,2 (SD 0,4) на беременную.

Таблица 27 – Частота сочетаний встречаемости типов вирусов папилломы человека (n=182)

Количество выявленных типов ВПЧ	n	%
16 и 1-2 других	11	6,0
18 и 1-2 других	3	1,7
2 (чаще 16 и 18)	15	8,2
3 и более	2	1,1

Таким образом, большинство беременных были инфицированы наиболее онкогенными типами ВПЧ 16 и 18, в том числе в ассоциации с другими типами.

4.4.2 Определение вирусной нагрузки

Представляет особый интерес оценка вирусной нагрузки. Ее результаты представлены в Таблице 28. Как видно из данных, в ней представленных, больше всех пациенток (39,0%) имели среднюю вирусную нагрузку, у каждой третьей пациентки она была высокой (34,1%), у каждой пятой оказалась низкой (26,9%).

Максимальная вирусная нагрузка отмечена у 54,8% пациенток, инфицированных ВПЧ 16 типа. Удалось выявить ассоциацию общего показателя вирусной нагрузки (суммарного) и указания на число половых партнеров больше четырех за 3 года. Она была подтверждена (Рисунок 12) логит-регрессионной моделью ($\chi^2=5,44$, $p=0,02$).

Таблица 28 — 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
Число 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 ⁵ 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: Вирусная нагрузка: низкая – менее 10³ копий/мл, средняя – 10³–10⁵ копий/мл, высокая – более 10⁵ копий/мл; 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

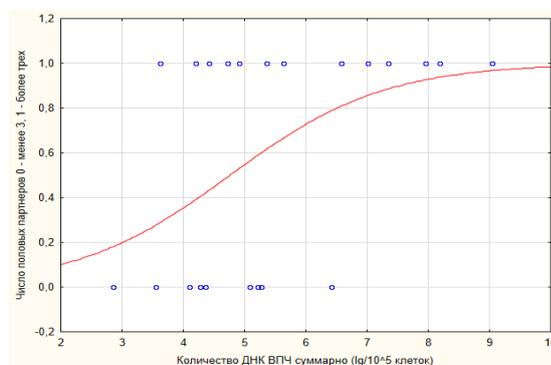


Рисунок 12 – Ассоциация суммарного количества ДНК ВПЧ ВКР и числа половых партнеров больше 4 (0 – не более 3-х партнеров, 1 – более 4-х партнеров)

Таким образом, более половины беременных были инфицированы наиболее онкогенными 16/18 типами ВПЧ, со средним количеством типов 1,2 (SD 0,4) на одну беременную, а 34,1% имели высокую вирусную нагрузку, составляющую в среднем 7,24 (SD 1,44) lg на 10⁵ клеток. Для ВПЧ 16 типа нагрузка была максимальной у 54,8% [8,30 (SD 1,60) lg на 10⁵ клеток], что имело выраженную

ассоциацию с наличием более 4 половых партнеров за последние 3 года, и может свидетельствовать о высоком риске развития у них цервикальной интраэпителиальной неоплазии.

4.4.3 Экспрессия молекулярных маркеров Ki-67 и p16/ink4a

В ходе исследования у 30 беременных был выполнен забор материала для ИЦХ исследования с целью оценки уровней экспрессии маркеров *Ki-67* и *p16*. Из 30 проб 7 оказались невалидными, остальные 23 пробы распределились следующим образом: у 14 из 23 (60,9%) женщин онкомаркеры не были выявлены, у 9 (39,1%) были выявлены ($p=0,11$).

Соотношение между экспрессией онкомаркеров *Ki-67/p16* и степенью поражения шейки матки представлено в Таблице 29.

Таблица 29 – Соотношение между выраженностью экспрессии онкомаркеров *Ki-67* и *p16* и степенью поражения ШМ, n(%)

Ki-67/p16	NILM, n=15		ASCUS, n=3		LSIL, n=4		HSIL, n=1		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
–	12	80,0	1	33,3	1	25,0	0	0	14	60,9
1+	3	20,0	2	64,7	2	50,0	0	0	7	30,4
2+	0	0	0	0	1	25,0	0	0	1	4,4
3+	0	0	0	0	0	0	1	100	1	4,4
Всего	15	100	3	100	4	100	1	100	23	100

Анализ экспрессии *Ki-67/p16* показал, что отрицательное или слабое окрашивание (1+) наблюдалось у 7 (30,4%) пациенток, 2+ и 3+ – встречалось лишь по одному наблюдению (4,4%) у пациенток с LSIL и HSIL соответственно ($p=0,05$).

Доля отрицательных результатов ИЦХ исследования экспрессии *Ki-67/p16* (отсутствие окрашивания) оказалась статистически значимо выше у пациенток с NILM (80,0% против 20,0% положительных, $p=0,003$). Вероятно, присутствие онкомаркеров при нормальном цитологическом результате может

свидетельствовать в пользу ложноотрицательного результата цитологического исследования и служить сигналом необходимости дополнительного обследования.

Вместе с тем частота обнаружение онкомаркеров среди женщин с предраковыми заболеваниями ШМ значимо не различалась, возможно, это было обусловлено относительно малым количеством наблюдений (Таблица 30).

Таблица 30 – Тяжесть изменений в цитологической картине в зависимости от наличия онкомаркеров, n (%)

Цитологическая картина	Онкомаркеры обнаружены, n=9		Онкомаркеры не обнаружены, n=14		p
	n	%	n	%	
NILM	3	33,3	12	85,7	0,03
ASCUS	2	14,3	1	11,1	0,68
LSIL	3	21,5	1	11,1	0,29
HSIL	1	7,1	0	0	0,82
Всего	9	100	14	100	0,11

Вместе с тем, были установлены различия в уровнях вирусной ДНК в присутствии онкомаркеров (Таблица 31).

Таблица 31 – Сравнительный анализ содержания вирусной ДНК ВПЧ в зависимости от наличия онкомаркеров, M (SD) lg/10⁵ клеток

Параметры оценки вирусной ДНК	Онкомаркеры +, n=9		Онкомаркеры -, n=14		p
	n	%	n	%	
Количество ДНК ВПЧ А9	6,13	1,71	4,1	0,32	0,01
Количество ДНК ВПЧ А7	5,46	1,47	2,8	0,32	0,001
Количество ДНК ВПЧ А5 (51 тип)	5,52	1,79	5,5	1,54	0,97
Количество ДНК ВПЧ 16 типа	5,84	1,23	4,25	1,17	0,2
Количество ДНК ВПЧ суммарно	6,09	1,42	4,79	1,12	0,02

Примечание: А9 – 16, 31, 33, 35, 52, 58 типы; А7 – 18, 39, 45, 59, 67 типы

Выявлена более высокая ($p < 0,01$) вирусная нагрузка для групп ДНК ВПЧ А9 (16, 31, 33, 35, 52, 58 типы) и ДНК ВПЧ А7 (18, 39, 45, 59, 67 типы).

На Рисунке 13 представлена модель логит-регрессии, которая описывает ассоциацию между количеством ДНК ВПЧ А9 и белками-онкомаркерами Ki-67 и p16.

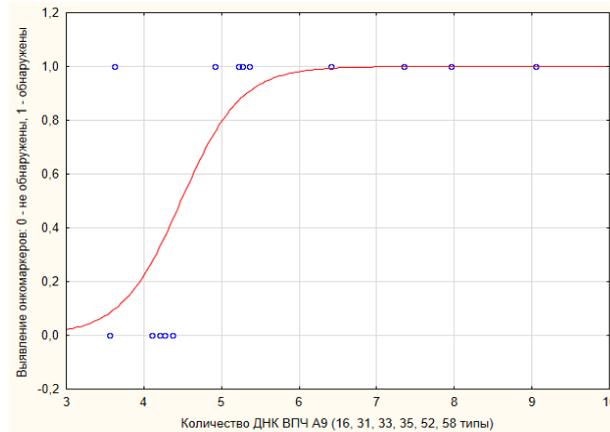


Рисунок 13 – Ассоциация между количеством ДНК ВПЧ ВКР А9 (16, 31, 33, 35, 52, 58 типы) и белками-онкомаркерами Ki-67 и p16

Как видно на кривой, представленной на Рисунке 13, при концентрации ДНК ВПЧ А9 более $5 \lg/10^5$ клеток уровень экспрессии онкомаркеров возрастал более чем на 80% ($\chi^2=8,64$; $p=0,003$; чувствительность – 100%, специфичность – 89,0%).

Таким образом, в результате исследования подтверждено, что степень тяжести диспластических изменений в ткани ШМ ассоциирована с выраженностью экспрессии белков Ki-67 и p16. Определены наиболее характерные молекулярные профили: для LSIL – 2+ (25%) и для HSIL – 3+ (100%). Выявлена гетерогенность экспрессии этих маркеров в группе LSIL: в 25,0% образцов маркеры отсутствовали, в 50% – имело место слабое окрашивание (1+), и в 25% – среднее (2+). При этом в группе LSIL число пациенток с присутствием онкомаркеров было в 2 раза выше по сравнению с их отсутствием.

Вирусная нагрузка оказалась статистически значимо более высокой у пациенток с присутствием экспрессии онкомаркеров (более $5 \lg$ ВПЧ ВКР/ 10^5 клеток) и была ассоциирована с группой ДНК ВПЧ ВКР А9, включающей ВПЧ 16 типа, при этом уровень онкомаркеров возрастал более чем на 80% ($\chi^2=8,64$; $p=0,003$; чувствительность – 100%, специфичность – 89%).

4.4.4 Экспрессия генов апоптоза и пролиферации

На данном этапе исследования, в когорте численностью 82 человека, имеющих ВПЧ ВКР и заболевания ШМ первоначально определили типы ВПЧ, представленные в Таблице 32.

Таблица 32 – Выявленные типы ВПЧ (n=82) и вирусная нагрузка (lg ВПЧ ВКР / 10⁵ клеток)

Тип ВПЧ	Частота выявления,		Ме (Q25% - Q75%)	Мин. количество	Макс. количество
	n	%			
16	23	28	5,2 (3,4–6,5)	2,8	6,8
31	6	7	3,7 (3,4–4,8)	2,4	6,5
33	2	2	4,1 (3,6–4,6)	3,6	4,6
35	6	7	5,2 (3,8–5,5)	3,1	6,5
39	3	4	3,1 (2,6–5,2)	2,6	5,2
51	5	6	4,8 (4,8–5,2)	4,6	7,2
52	9	11	5,2 (4,8–5,2)	2,6	7,2
56	7	9	4,8 (3,1–5,2)	2,6	8,1
58	5	6	4,8 (3,6–4,8)	3,1	5,4
59	2	2	6,8 (6,8–6,8)	6,8	6,8
67	3	4	2,6 (2,4–3,8)	2,4	3,8

Как видно из данных, представленных в Таблице 32, из спектра типов ВПЧ ВКР в данной когорте пациенток наиболее часто выделяли типы 16, 52 и 56. При этом типы 16 и 52 имели наибольшую вирусную нагрузку – 5,2 lg ВПЧ высокого канцерогенного риска /10⁵ клеток. Между указанными типами ВПЧ ВКР и отдельными представителями микробиоты влагалища, ответственными за развитие дисбиоза, была обнаружена корреляционная связь (Таблица 33).

Как видно из данных, в ней представленных, для 16, 52 и 56 типов ВПЧ была отмечена сильная положительная корреляция с *Atopobium vaginae*, для 56 типа – с *Eubacterium spp.*

В то же время в отношении всех указанных выше типов ВПЧ обнаружена отрицательная корреляция с *Lactobacillus spp.* и *Candida spp.*

Таблица 33 – Корреляционная связь между некоторыми представителями микробиоты влагалища и типами ВПЧ

Микроорганизмы / типы ВПЧ	Коэффициенты корреляции*		
	16	52	56
<i>Eubacterium spp.</i>	0,40	0,41	0,77
<i>Gardnerella vaginalis</i>	0,34	0,30	0,42
<i>Atopobium vaginae</i>	0,52	0,50	0,95
<i>Lactobacillus spp</i>	-0,44	-0,40	-0,55
<i>Candida spp.</i>	-0,74	-0,50	-0,87

Примечание: * – непараметрические КФЦ корреляции Спирмена (все КФЦ – $p < 0,05$)

В Таблице 34 представлены уровни нормализованной экспрессии генов, детерминирующих процессы пролиферации и апоптоза, в Таблице 35 – их медианные значения в зависимости от типа вируса.

Таблица 34 – Уровни нормализованной экспрессии генов, $1g/10^5$ клеток Ме (Q25% – Q75%)

Ген	Беременные с ВПЧ (n=82)	Контроль (n=25)	<i>p</i>
<i>VEGFA</i>	4,5 (2,2–9,2)	3,4 (1,9–5,0)	0,04
<i>TGF-b</i>	17,3 (8,8–41,3)	15,5 (7,5–33,2)	0,04
<i>BCL-2</i>	0,19 (0,1–0,24)	0,11 (0–0,18)	0,05
<i>BAG1</i>	1,14 (0,6–2,0)	1,0 (0,5–1,4)	0,04
<i>BAX</i>	0,1 (0,1–0,2)	0,1 (0–0,1)	0,15

Результаты, представленные в Таблице 34, демонстрируют, что в целом по выборке выявлены значимые различия с соответствующими показателями группы контроля в выраженности экспрессии генов *VEGF A*, *TGF-b*, *BCL-2* и *BAG1*, которые оказались выше у беременных с ПВИ. В то же время экспрессия гена *BAX* была сопоставима с контролем. Анализ показателей медианных значений экспрессии генов у беременных, инфицированных ВПЧ, (Таблица 35) также показал наличие различий в степени экспрессии изученных генов в зависимости от типа ВПЧ, за исключением экспрессии гена *BAX* (его экспрессия не зависела от типа ВПЧ по сравнению с показателями контроля).

Таблица 35 – Медианные значения уровней нормализованной экспрессии генов у беременных с ВПЧ, в зависимости от типа вируса, $\lg/10^5$ клеток

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

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

Медианные значения уровней экспрессии всех генов (*VEGF-A*, *TGF-b*, *BCL-2* и *BAG1*), кроме *BAX* были статистически значимо выше для типа 16 ($p < 0,05$ по сравнению с показателями контроля), трех генов (*VEGF-A*, *BCL-2* и *BAG1*) – для типа 58 ($p < 0,05$) и двух генов (*VEGF-A*, *TGF-b*) – для типа 39 ($p < 0,05$).

В ходе исследования был выполнен анализ зависимости экспрессии генов от результата цитологического исследования у беременных, инфицированных ВПЧ, результаты представлены в Таблице 36.

Таблица 36 – Медианные значения уровней нормализованной экспрессии генов у беременных, инфицированных ВПЧ, в зависимости от результата цитологического исследования, $\lg/10^5$ клеток

Результат цитологического исследования	<i>VEGFA</i>	<i>TGF-b</i>	<i>BCL-2</i>	<i>BAG1</i>	<i>BAX</i>
Норма	3,94	16,07	0,05	0,87	0,05
LSIL	4,76 *	17,02	0,05	1,08	0,10
ASCUS	4,01	11,01	0,09	1,04	0,11
Воспаление	4,28	10,14	0,04	1,19	0,05
HSIL	4,98 *	22,11 *	0,12 *	1,54 *	0,06
Контроль	4,46	15,51	0,06	0,99	0,08

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

Проведенный анализ показал, что при LSIL экспрессия гена *VEGF-A* была значимо выше по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Высокая экспрессия всех генов (кроме *BAH*) отличала HSIL, уровни которой также были статистически значимо выше по сравнению с контролем ($p < 0,05$). При воспалении и ASCUS изменений в экспрессии всех генов не наблюдалось.

Для изучения влияния сопутствующей ВПГ-инфекции на состав биоценоза влагалища, на вирусную нагрузку ВПЧ и экспрессию генов апоптоза и пролиферации у беременных с ПВИ, когорты пациенток была разделена на группы: А – с положительным ВПГ - тестом (Герпес +) и Б – с отрицательным (Герпес –).

Бактериальная картина биоценоза при сочетанном носительстве ВПЧ и ВПГ представлена в Таблице 37.

Таблица 37 – Микробный состав биоценоза влагалища в зависимости от наличия вируса простого герпеса, $lg/10^5$ клеток Ме (Q25% – Q75%)

Микроорганизмы	А. Герпес +, n=19	В. Герпес –, n=63	p
<i>Lactobacillus spp.</i>	6,7 (5,8-7,1)	6,6 (6,4-7,1)	0,96
<i>Enterobacteriaceae</i>	3,0 (3,0-3,2)	3,4 (3,1-3,4)	0,86
<i>Streptococcus spp.</i>	3,4 (3,4-3,6)	3,4 (3,4-3,9)	0,63
<i>Staphylococcus spp.</i>	3,0 (1,5-3,2)	3,1 (3,0-3,2)	0,72
<i>Gardnerella vaginalis, Prevotella bivia, Porphyromonas spp.</i>	4,6 (3,6-4,9)	4,7 (4,0-5,3)	0,59
<i>Eubacterium spp.</i>	4,0 (3,6-4,4)	4,6 (3,3-5,1)	0,31
<i>Sneathia spp., Leptotrichia spp., Fusobacterium spp.</i>	3,8 (3,6-3,8)	5,2 (4,5-5,9)	0,05
<i>Megasphaera spp., Veillonella spp., Dialister spp.</i>	3,7 (3,7-4,1)	4,4 (4,2-5,0)	0,01
<i>Lachnobacterium spp., Clostridium spp.</i>	3,4 (3,3-3,4)	3,9 (3,4-3,9)	0,44
<i>Mobiluncus spp., Corynebacterium spp.</i>	4,3 (3,3-4,9)	3,3 (3,1-4,3)	0,16
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	3,5 (3,5-3,7)	3,7 (3,2-4,8)	0,89
<i>Atopobium vaginae</i>	3,5 (1,5-4,2)	4,6 (1,5-6,5)	0,27
<i>Mycoplasma hominis</i>	4,6 (1,5-6,5)	5,1 (4,0-5,8)	0,53
<i>Mycoplasma genitalium</i>	5,4 (4,4-5,4)	4,8 (4,6-5,4)	0,67
<i>Ureaplasma (urealyticum, parvum)</i>	1,8 (1,4-3,3)	4,6 (2,9-4,8)	0,04
<i>Candida spp.</i>	3,5 (3,1-4,0)	3,3 (3,1-3,6)	0,54

Было выявлено (Таблица 37), что при сочетании ВПЧ и ВПГ микробиота во влагалище беременных изменяется незначительно, и, судя по содержанию отдельных возбудителей инфекций, на фоне герпетической инфекции отмечено лишь снижение УПМ, не влияющей на развитие дисбиоза. Содержание факультативно-анаэробной и аэробной групп бактерий статистически значимо не отличались в подгруппах с ВПГ и без него. Количество лактобактерий у ВПГ-положительных и отрицательных пациенток было также одинаковым.

Как следует из Таблицы 38, носительство вируса герпеса связано со снижением количественных значений ВПЧ ВКР типов 31, 33, 39, 56 и 58.

Таблица 38 – Вирусная нагрузка различных типов вируса папилломы человека в зависимости от наличия вируса простого герпеса, $\lg/10^5$ клеток Ме (Q25% – Q75%)

Тип ВПЧ	Герпес +, n=19	Герпес –, n=63	U-критерий
16	4,7 (3,8–5,7)	5,2 (3,4–6,5)	0,67
31	0	3,7 (3,4–4,8)	<0,001
33	3,6 (3,6–3,6)	4,6 (4,6–4,6)	<0,001
35	5,2 (5,2–5,2)	5,3 (4,5–6,0)	0,44
39	2,6 (2,6–2,6)	4,2 (3,1–5,2)	<0,001
51	6,2 (5,2–7,2)	4,8 (4,6–4,8)	0,20
52	5,2 (2,6–6,5)	5,0 (4,8–5,2)	0,98
56	3,7 (2,6–4,8)	4,8 (4,2–5,2)	0,04
58	0	6,9 (5,0–8,8)	<0,001
59	6,8 (6,8–6,8)	6,8 (6,8–6,8)	0,95
67	2,8 (2,4–3,8)	2,6 (2,6–2,6)	0,91

Полученные данные свидетельствуют, что в присутствии вирусов герпеса частота выделения указанных ВПЧ ВКР оказалась ниже, тогда как у остальных типов – была сопоставима.

Установлено, что сочетанное носительство ВПГ и ВПЧ разнонаправленно сказывается на экспрессии генов апоптоза и пролиферации (Таблица 39). Как видно из данных, в ней представленных, наличие ВПЧ+ВПГ сопровождалось снижением экспрессии генов *VEGF-A* и *TGF-b*, причем как по отношению к показателям таковых у беременных без ВПГ, так и по отношению к показателям контрольной

Таблица 39 – Уровни экспрессии генов в зависимости от наличия ВПГ, 1g/105 клеток Me (Q25% – Q75%)

Ген	Герпес +, n=19	Герпес –, n=63	Контроль, n=25	p ₁₋₂
<i>VEGFA</i>	3,2 (2,3–5,0)	4,6 (3,0–9,0) *	3,4 (1,9–5,0)	0,03
<i>TGF-b</i>	9,2 (8,4–23,4) *	18,3 (9,4–42,2) *	15,5 (7,5–33,2)	0,02
<i>BCL-2</i>	0,16 (0–0,20) *	0,19 (0,1–0,26) *	0,11 (0–0,18)	0,12
<i>BAG1</i>	0,9 (0,4–1,6)	1,10 (0,5–2,2)	1,0 (0,5–1,4)	0,27
<i>BAX</i>	0,1 (0,1–0,2)	0,1 (0,1–0,2)	0,1 (0–0,1)	0,72

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

группы. Тенденция к меньшей экспрессии была выявлена для *BCL-2* у пациенток с ВПЧ/ВПГ, но его значения были выше по отношению к контролю.

Путем построения модели логит-регрессии была обнаружена отрицательная ассоциация носительства ВПГ с изменением экспрессии не только гена *TGF-b* (Рисунок 14), но и гена *BCL-2* (Рисунок 15).

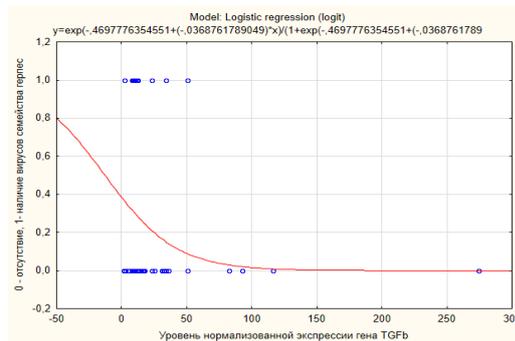


Рисунок 14 – Ассоциация между носительством ВПГ и уровнем нормализованной экспрессии гена *TGF-b*

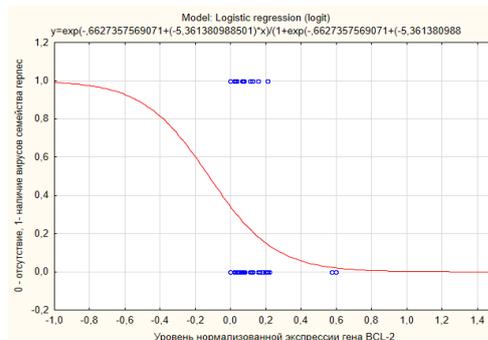


Рисунок 15 – Ассоциация между носительством ВПГ и уровнем нормализованной экспрессии гена *BCL-2*

Как видно на диаграммах, в обоих случаях при выделении вирусов семейства герпес экспрессия генов *TGF- β* и *BCL-2* снижалась.

Таким образом, при наличии ВПЧ 16 типа экспрессия генов *VEGF-A*, *TGF- β* , *BCL-2* и *BAG1* была достоверно выше по сравнению с другими типами ВПЧ. При LSIL повышалась экспрессия гена *VEGF-A*, при HSIL – всех изучаемых генов, кроме *BAX*. Для 16, 52 и 56 типов ВПЧ была установлена сильная положительная корреляция с присутствием во влагалищном отделяемом *Atopobium vaginae*. Обнаружено, что при сочетании ВПЧ и ВПГ микробный пейзаж во влагалище существенно не изменяется, однако выделение большинства ВПЧ ВКР оказалось ниже, равно как и экспрессия генов *VEGF-A* и *TGF- β* , а также *BCL-2*. Однако, значения последнего были выше по сравнению с контролем.

4.5 Результаты функциональных методов исследования

4.5.1 Особенности кольпоскопических картин у беременных

В Таблице 40 приведены заключения кольпоскопического обследования 182 беременных с ПВИ, откуда видно, что у большинства беременных имеет место воспаление с наличием ЗТ 1 или 2 типа (78,3%). Поражение 1 степени отмечено у 14,3% пациенток, 2 степени – у 5,0% (суммарно – 19,3%).

Таблица 40 – Результаты кольпоскопического исследования шейки матки у беременных, инфицированных ВПЧ, n (%)

Характеристики	n=182	%
Поражение 1 степени, ЗТ 1 типа	17	9,3
Поражение 1 степени, ЗТ 2 типа	9	5,0
Поражение 2 степени, ЗТ 1 типа	7	3,9
Поражение 2 степени, ЗТ 2 типа	2	1,1
Йод-негативная зона	5	2,8
Воспаление, ЗТ 1 типа	100	55,0
Воспаление, ЗТ 2 типа	42	23,1
Всего	182	100

Примечание: ЗТ – зона трансформации

При сравнении результатов кольпоскопии (Таблица 40) с результатами цитологического исследования (Таблица 22) обнаружено, что выявляемость LSIL при цитологическом исследовании ниже, чем при кольпоскопии (соответственно 4,4% против 14,3%, $p=0,002$), в то время как для HSIL диагностическая значимость методов оказалась сопоставимой (соответственно 1,7% против 5,0%, $p=0,14$). Это может свидетельствовать о гипердиагностике поражений 1 степени ШМ при кольпоскопическом исследовании, что обусловлено особенностями визуализации во время беременности, из-за чего нормальные результаты могут интерпретироваться как аномальные. С другой стороны, не исключены и ложноотрицательные результаты цитологического исследования.

Сравнительная частота и структура поражений ШМ у беременных с ПВИ и без нее, с заболеваниями ШМ и без таковых, по данным кольпоскопии, представлена в Таблице 41.

Таблица 41 – Сравнительная частота поражений ШМ по данным кольпоскопического исследования (n=330), n (%)

Поражения шейки матки	Группы (n=330)				Всего	
	I ВПЧ+ (n=182)		II ВПЧ- (n=148)			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1 степень, ЗТ 1 типа	7	3,9	0	0	7	2,1
1 степень, ЗТ 2 типа	4	2,2	0	0	4	1,2
2 степень, ЗТ 1 типа	3	1,7	0	0	3	0,9
2 степень, ЗТ 2 типа	1	0,6	0	0	1	0,3
Йод-негативная зона	2	1,2	4	2,7	6	1,8
Воспаление, ЗТ 1 типа	46	25,3*	14	9,5	60	18,2
Воспаление, ЗТ 2 типа	23	12,6*	7	4,7	30	9,1
Нормальная	96	52,8	123	83,1	219	66,4
Всего	182	100	148	100	330	100

Примечание: ЗТ – зона трансформации; * – $p < 0,05$ по критерию χ^2 по сравнению с соответствующими значениями в группе II

Из данных Таблицы 41 видно, что у беременных без ПВИ болезни ШМ были представлены только воспалительными изменениями (14,2%), у остальных кольпоскопическая картина была нормальной. При наличии ПВИ воспалительные

заболевания отмечались значительно чаще (37,9% против 14,2%, $p < 0,0001$). Поражения ШМ 1 и 2 степени в сумме с йод-негативными зонами при ПВИ выявлены у 9,3% (у ВПЧ-отрицательных женщин не обнаружены, $p < 0,0001$).

Таким образом, ВПЧ-инфекция у беременных женщин способствует развитию воспалительных заболеваний ШМ и интраэпителиальных поражений, характеризующихся различной интенсивностью (1 и 2 степени).

Анамнез кольпоскопических картин у беременных позволил выделить ряд характерных особенностей. Установлено, что в период гестации значительно изменяется внешний вид ШМ – усиливается васкуляризация, что обуславливает синюшную окраску ШМ (признак Чедвика). Чаще имеет место гипертрофия и увеличение объема ШМ, эверсия («выворачивание») ЦК, характерная у первобеременных. У многорожавших часто наблюдается зияние ЦК.

Для беременных типично выделение большого количества слизи, что также иногда затрудняет визуализацию. Характерной особенностью периода гестации является физиологическое смещение зоны стыка плоского и цилиндрического эпителиев на влагалищную часть ШМ, что способствует ее доступности и хорошей визуализации. На кольпофотографии показана зона стыка, визуализируемая на всем протяжении вследствие эверсии цервикального канала (Рисунок 15 А) и в большом количестве слизь, покрывающая шейку матки (Рисунок 15 Б).

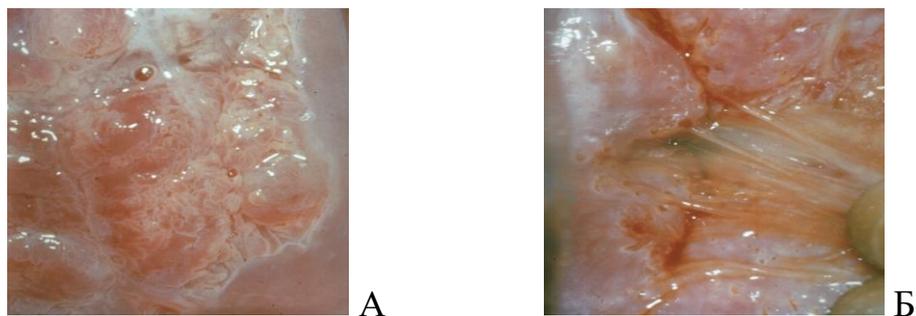


Рисунок 16 – Кольпофотографии после пробы с раствором уксусной кислоты.
Пациентка Н., 32 г. Беременность 14 недель. Нормальная ЗТ 1 типа

Вместе с тем изменения ШМ, характеризующие LSIL и HSIL, у беременных обычно имеют те же признаки, что и у небеременных (Рисунки 17-20).

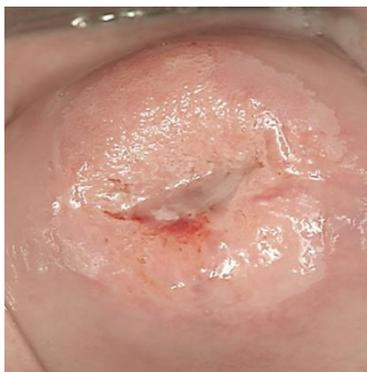


Рисунок 17 – Кольпофотография после пробы с раствором уксусной кислоты. Пациентка Н., 26 л. Беременность 14-15 нед. Аномальная ЗТ 1 типа, 1 степени (участок тонкого ацетобелого эпителия в верхнем левом квадранте с 12 до 15 ч. условного циферблата, занимающий 15% от экзоцервикса)

Рисунок 17 иллюстрирует реакцию эпителия на тест с уксусной кислотой: визуализируется тонкий ацетобелый эпителий с неровной границей, что характеризует наличие поражения 1 степени (слабовыраженное), цитологическое исследование у той же пациентки соответствует результату LSIL.

На кольпофотографии, представленной на Рисунке 18, визуализируются кровянистые выделения, покрывающие ШМ.



Рисунок 18 – Кольпофотография после пробы с раствором уксусной кислоты. Пациентка Н., 26 л. Беременность 17-18 недель. Аномальная кольпоскопическая картина 2 типа 2 степени (грубый ацетобелый эпителий, занимающий 40% от экзоцервикса)

Воздействие уксусной кислотой в данном наблюдении привело к появлению грубого ацетобелого эпителия 2 степени (выраженное поражение). Результат цитологического исследования у данной пациентки – HSIL, что согласуется с результатом кольпоскопии.

Рисунок 19 демонстрирует кольпофотографии, на которых отображено выраженное поражение ШМ – 2 степень при проведении теста с уксусной кислотой в виде грубого ацетобелого эпителия (А) и йод-негативное окрашивание эпителия в области стыка при пробе Шиллера, что совпадает с результатом цитологического исследования, с помощью которого выявлено HSIL.

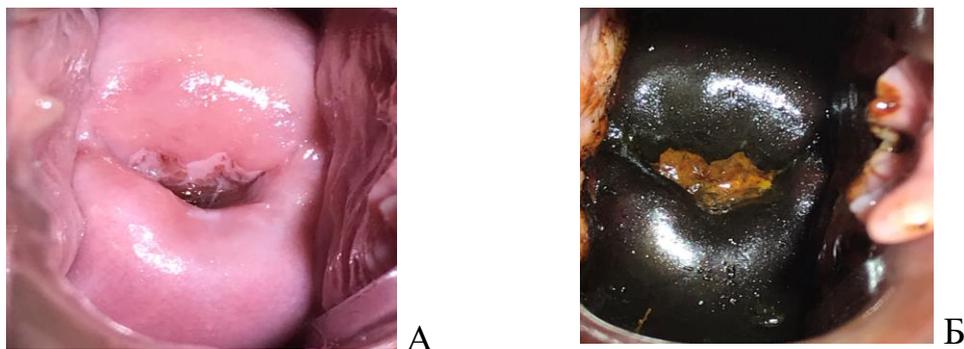


Рисунок 19 – Кольпофотографии после пробы с 3% раствором уксусной кислоты и пробы Шиллера. Пациентка П., 29 л. Беременность 11-12 недель. Аномальная зона трансформации 3 типа 2 степени (на передней губе визуализируется участок грубого ацетобелого эпителия, уходящий в цервикальный канал)

В ходе исследования выявлено, что эверсия эндоцервикса, частота и выраженность которой чаще отмечается у нерожавших женщин, характеризуется наличием значительных участков незрелой плоскоклеточной метаплазии, которую иллюстрирует Рисунок 20.



Рисунок 20 – Кольпофотография после пробы с раствором уксусной кислоты. Пациентка Н., 32 г. Беременность 21 недель. Нормальная ЗТ 1 типа

На данной кольпофотографии (Рисунок 20) ШМ цианотична за счет повышенной васкуляризации. После пробы с раствором уксусной кислоты

визуализируется метапластический эпителий (норма) в виде широкой полосы. Кольпоскопическая картина соответствует результату цитологического исследования – отсутствие изменений (NILM).

Иногда децидуализация ШМ сопровождается эрозией и реже – кровотечением. Децидуальные изменения ШМ при визуализации бывает трудно отличить от HSIL и рака ввиду схожести кольпоскопических картин (Рисунок 21).

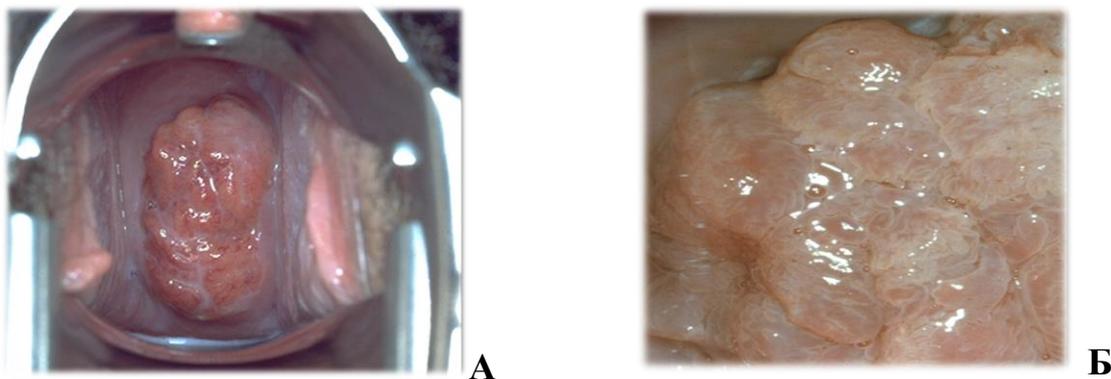


Рисунок 21 — Кольпофотографии, увеличение $\times 7,5$ и $\times 15$. Пациентка А., 27 лет. Беременность 16 недель. Нормальная кольпоскопическая картина. Децидуоз

Данную клиническую ситуацию иллюстрируют кольпофотографии А и Б на Рисунке 21 – виден децидуоз ШМ в виде грубых изменений рельефа поверхности, имеющих желто-белую окраску, внешне напоминающих атипичные изменения. Однако децидуоз при беременности относят к нормальной кольпоскопической картине, что в данном наблюдении подтвердил результат цитологического исследования – отсутствие изменений.

Усиление метапластических процессов в области зоны стыка под влиянием кислой среды влагалища и усиления пролиферативных процессов на фоне описанных выше изменений ШМ во время беременности, в ряде наблюдений имитировали картину интраэпителиальных поражений, характерных для LSIL (Рисунок 22), при наличии йод-негативных зон небольшой площади, однако при цитологическом исследовании изменения не были выявлены. Указанные процессы могли имитировать даже HSIL (Рисунок 23А), что проявлялось значительной реакцией метапластического эпителия на воздействие 3% уксусной кислотой.

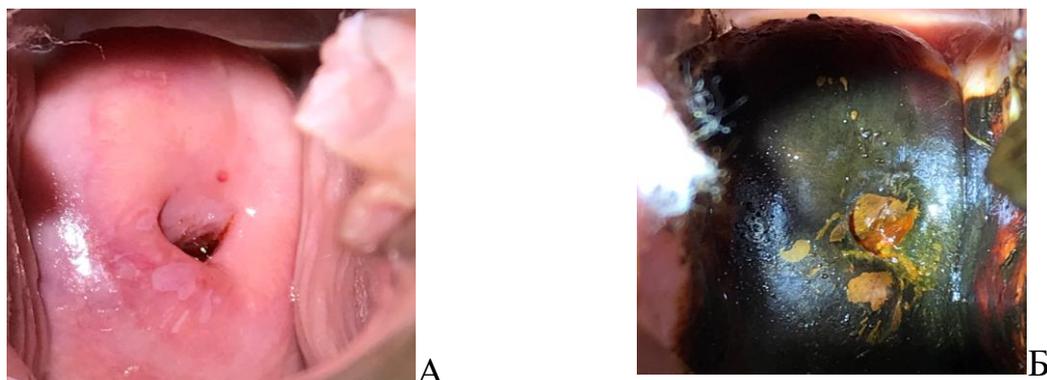


Рисунок 22 – Кольпофотографии после пробы с раствором уксусной кислоты и пробы Шилера. Пациентка Ш., 29 лет. Беременность 21 недель. Аномальная ЗТ 3 типа 1 степени (тонкий ацетобелый эпителий в зоне трансформации и вне ее)

Однако участки метаплазии обычно бледнее и с менее четкими контурами, чем очаги дисплазии. Наоборот, выраженная васкуляризация ШМ и выделение значительного количества слизи ослабляли реакцию на уксусную кислоту, и участки ацетобелого эпителия имели менее выраженную картину (Рисунок 23Б).

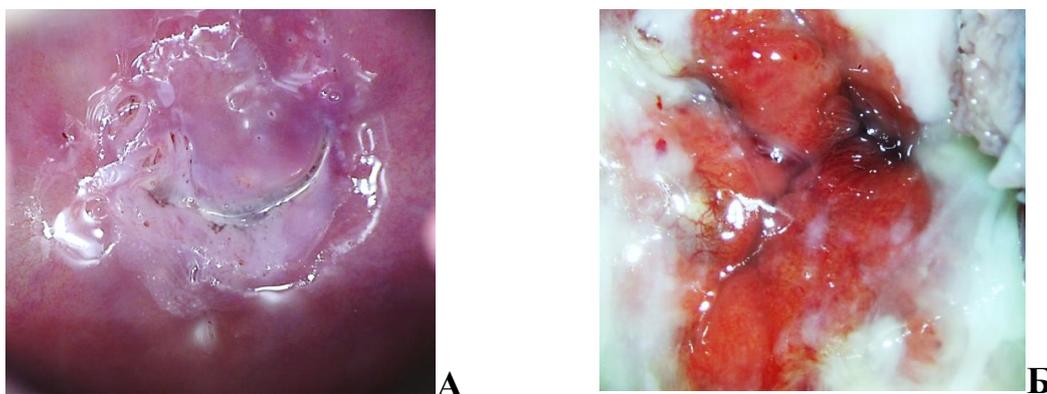


Рисунок 23 – Кольпофотографии. 22 А – Пациентка С., 27 лет. Беременность 18 недель. Адекватная кольпоскопическая картина, аномальная ЗТ 3 типа 1 степени (тонкий ацетобелый эпителий на передней губе, плотный ацетобелый эпителий на задней губе). Б - Пациентка С., 32 лет. Беременность 24 недели.

Аномальная ЗТ 1 типа 1 степени

Вследствие этого тяжелые поражения, особенно у нерожавших, могут дать кольпоскопическую картину легкой дисплазии, что в данной клинической ситуации не совпало с результатом цитологического исследования, характеризующего наличие HSIL. Как уже отмечалось ранее, у большинства пациенток имеет место воспаление ШМ, характерными кольпоскопическими признаками которого

являются отечность и рыхлость тканей ШМ. Отечный полнокровный цилиндрический эпителий легко подвергается травматизации. В некоторых случаях это сопровождается незначительной кровоточивостью (Рисунок 24 А иллюстрирует пробу с уксусной кислотой: участки ацетобелого эпителия с нечеткой границей. Б – проба Шиллера: слабое неравномерное окрашивание).

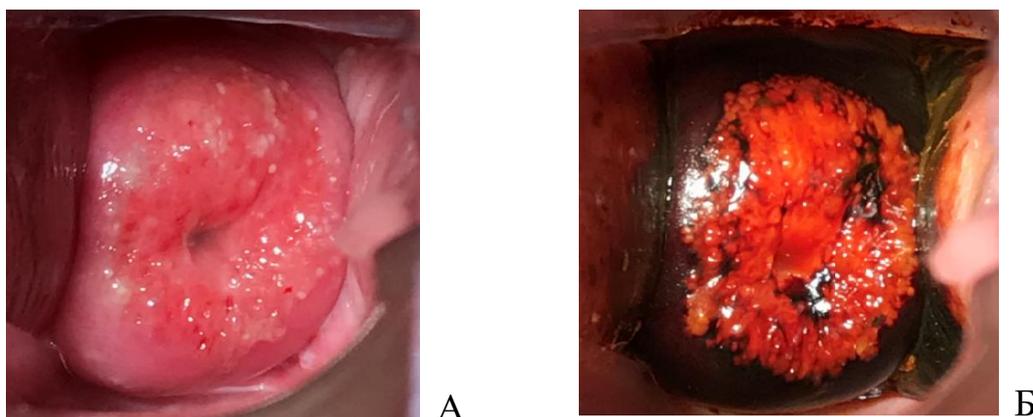


Рисунок 24 – Кольпофотографии. Пациентка С., 26 лет. Беременность 14-15 недель. Аномальная зона трансформации 1 типа 1 степени (участки тонкого ацетобелого эпителия). Воспаление

На рисунке 24А представлены воспалительные изменения эпителия ШМ – отечность цилиндрического эпителия, небольшое контактное кровотечение. Проба с уксусной кислотой выявила участки ацетобелого эпителия с четкой границей.

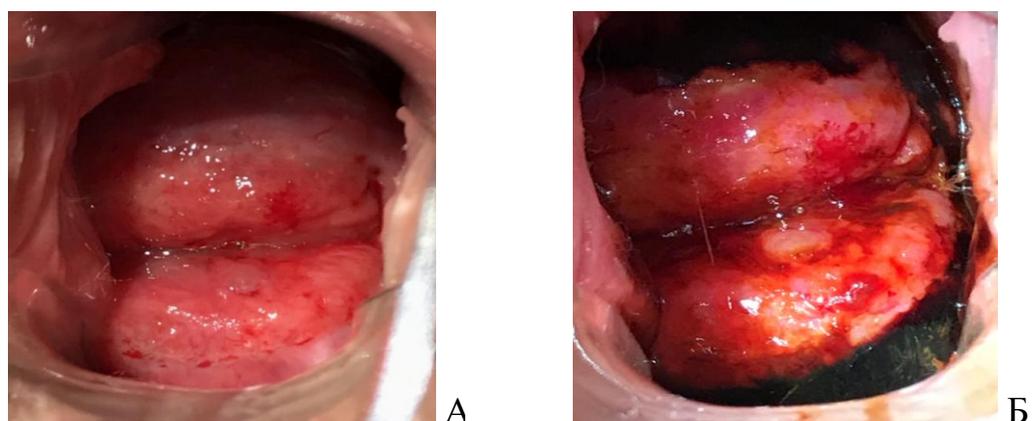


Рисунок 24 А– Кольпофотографии. Пациентка М., 36 лет. Беременность 17-18 недель. Аномальная зона трансформации 1 типа 1 степени (участок тонкого ацетобелого эпителия на передней губе). Воспаление. Рисунок 24 Б иллюстрирует пробу Шиллера с неравномерным слабым окрашиванием эпителия

В отдельных случаях воспалительная реакция при обработке ШМ уксусной кислотой способствует усилению реакции эпителия на ее воздействие с образованием плотного ацетобелого пласта эпителия с четкой границей, который может имитировать поражение 2 степени с участками некротизированного эпителия (Рисунок 25А). При пробе Шиллера визуализировалось неравномерное окрашивание. Цитологическое исследование подтвердило воспаление.

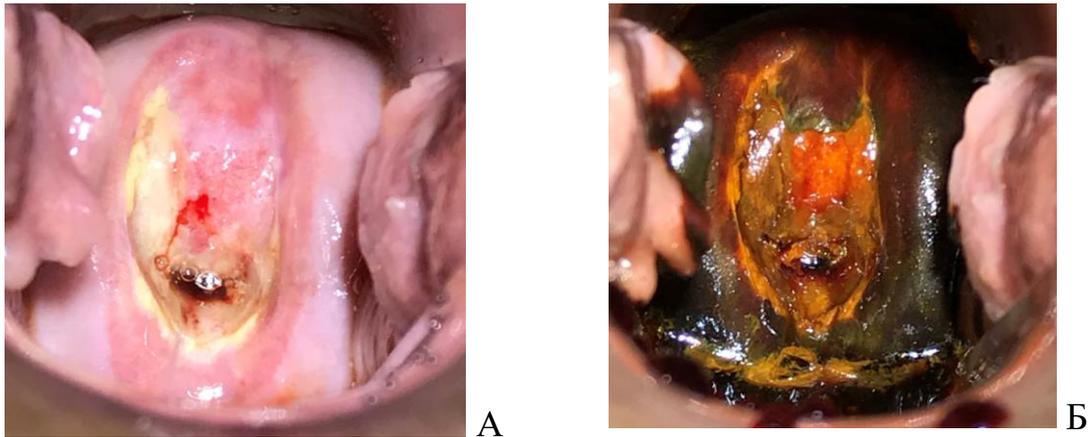


Рисунок 25 – Кольпофотографии. Пациентка Н., 25 лет. Беременность 18 недель. Аномальная зона трансформации 2 типа 1 степени (участок плотного ацетобелого эпителия с 5 до 11 ч. условного циферблата)

Таким образом, при кольпоскопическом исследовании у ВПЧ-положительных пациенток значимо чаще, чем при отсутствии ВПЧ, встречаются воспалительные заболевания ШМ (80,2% против 28,9%, $p < 0,0001$). В то же время выявляемость LSIL при цитологическом исследовании ниже, чем при кольпоскопии (соответственно 2,8% против 14,3%, $p = 0,0002$), в то время как выявляемость HSIL сопоставима (1,7% против 5,0%, $p = 0,14$).

Интерпретация кольпоскопических картин у беременных иногда затруднена из-за особенностей, обусловленных изменениями ШМ, связанных с гормональными влияниями в период беременности. К особенностям, способствующим гипердиагностике поражений при кольпоскопии следует относить значительную реакцию метапластического эпителия на воздействие 3% уксусной кислотой, децидуализацию стромы и воспалительную реакцию ткани

ШМ. Гиподиагностике способствуют выраженное кровоснабжение ШМ и выделение большого количества слизи.

С учетом полученных данных, свидетельствующих о снижении диагностической значимости цитологического метода исследования и порой весомых затруднений в интерпретации результатов кольпоскопии, для выделения контингента риска обнаружения аномальных цитологических картин была предпринята попытка построить прогностическую Модель 2. В ходе ее построения были выделены 4 независимых анамнестических предиктора. Уравнение имело вид: $P = 1 / (1 + e^{-Z})$, где $Z = -2,3 + 1,79X_{АЭ} + 2,01X_{БВ} + 1,43X_{ВОЗ} + 1,02X_{КПП}$,

где P - вероятность обнаружения невоспалительных заболеваний ШМ,

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

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

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

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

Пороговое значение логистической функции P определяли с помощью ROC - анализа (Рисунок 26).

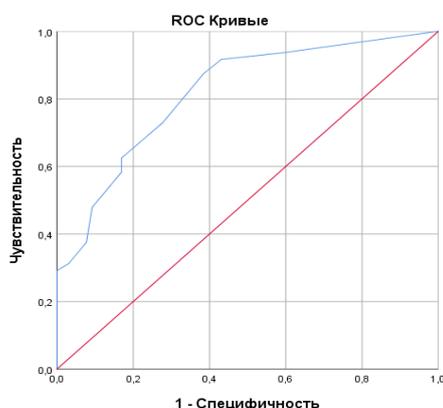


Рисунок 26 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности обнаружения аномальных цитологических картин от значения логистической функции P (Модель 2)

Полученная регрессионная Модель 2 была статистически значимой ($p < 0,001$) и, согласно значению КФЦ детерминации Найджелкерка, определяла 41,2% дисперсии вероятности обнаружения аномальных цитологических картин.

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

4.5.2 Психологические особенности беременных женщин, инфицированных вирусом папилломы человека

Всем беременным с ВПЧ-инфекцией (n=182) и без нее (n=148) было предложено пройти тестирование для определения уровня тревожности. Результаты самооценки тревоги по данным теста Спилбергера-Ханина представлены в Таблицах 42 и 43.

Таблица 42 – Распределение беременных по уровню личностной тревожности в зависимости от наличия ВПЧ

Уровень тревожности	ВПЧ+, n=182		ВПЧ-, n=148		p
	n	%	n	%	
Низкий	50	27,5	39	26,4	0,82
Средний	51	28,0	75	50,7	<0,001
Высокий	81	44,5	34	22,9	<0,001

Личностная тревожность характеризует склонность человека воспринимать большинство ситуаций, как угрожающие, и реагировать на них состоянием сильной тревоги. Установлено, что у пациенток с ВПЧ риск развития личностной тревожности высокого уровня в 2,7 раза выше, нежели у беременных без ВПЧ (ОШ=2,69; 95% ДИ: 1,66-4,35, p <0,001).

Ситуативная тревожность отражает состояние человека в настоящий момент времени и может проявляться напряжением, нарушением внимания, снижением работоспособности, повышенной утомляемостью.

Таблица 43 – Распределение беременных по уровню ситуативной тревожности в зависимости от наличия ВПЧ

Уровень тревожности	ВПЧ+, n=182		ВПЧ-, n=148		p
	n	%	n	%	
Низкий	43	23,7	53	35,8	0,015
Средний	47	25,8	67	45,3	<0,001
Высокий	92	50,5	28	18,9	<0,001

Установлено, что при наличии ВПЧ пациентки имеют шанс в 4,4 раза чаще отреагировать на текущую ситуацию тревожностью высокого уровня (ОШ=4,39; 95% ДИ: 2,65-7,25, p <0,001). В то же время у беременных без ВПЧ также преобладал средний уровень тревожности (Таблицы 42, 43).

Показатели госпитальной шкалы тревоги HADS были проанализированы не только в зависимости от наличия или отсутствия ВПЧ у женщин в целом по сформированной выборке, но в отдельных когортах, и ответы были поделены на когорты перво- и повторнобеременных (Таблица 44).

Таблица 44 – Сравнительный анализ тревожности (по данным HADS)

Уровень тревожности	ВПЧ+, n=182		ВПЧ-, n=148		p
	n	%	n	%	
Все обследованные пациентки, n=330					
Балл ≤7	106	58,2	84	56,7	0,873
Балл ≥8	76	41,8	64	43,3	0,873
Первобеременные, n=113					
Уровень тревожности	ВПЧ+, n=55		ВПЧ-, n=58		
Балл ≤7	14	25,4	26	44,8	0,051
Балл ≥8	41	74,6	32	55,2	0,051
Повторнобеременные, n=217					
Уровень тревожности	ВПЧ+, n=127		ВПЧ-, n=90		
Балл ≤7	92	72,4*	58	64,4**	0,268
Балл ≥8	35	27,6*	32	35,6**	0,268

Примечание: в когорте повторнобеременных по сравнению с первобеременными:

* – p<0,001, ** – p=0,029

Проведенный анализ не выявил различий в выраженности тревожности в зависимости от наличия ВПЧ в целом по выборке. Однако в группе

первобеременных женщин с ВПЧ-положительным статусом (Таблица 44) шанс на более высокий уровень тревожности по сравнению с ВПЧ-отрицательными пациентками был в 2,4 раза выше (ОШ=2,38; 95% ДИ: 1,07–5,28, $p=0,051$). Кроме того, независимо от ВПЧ-статуса среди первобеременных уровень тревожности был значимо выше по сравнению с повторнобеременными ($p<0,001$, $p=0,029$), что, вероятно, отражает общие психологические изменения у женщин на фоне адаптации к первой в их жизни беременности.

В группе пациенток с ВПЧ было проведено сравнение самооценки уровня тревожности в зависимости от того, знала или нет пациентка о своем ВПЧ-статусе до настоящего обследования (Таблица 45).

Таблица 45 – Сравнительный анализ тревожности у ВПЧ-положительных беременных в зависимости от знания о ВПЧ-статусе

Уровень тревожности	Не знавшие о ВПЧ+ статусе до обследования, n=79		Знавшие о ВПЧ+ статусе до обследования, n=103		p
	n	%	n	%	
Балл ≤ 7	38	48,1	68	66,1	0,015
Балл ≥ 8	41	51,9	35	33,9	

Оказалось, что женщины, знавшие о ПВИ, менее высоко оценивали собственную тревожность, но среди них превалировало обращение за терапией, дабы защитить будущего ребенка от возможных последствий ВПЧ инфекции.

Личные страхи онкозаболевания, в частности, РШМ, и неудачного исхода беременности были значимо более выражены у женщин с ВПЧ (Таблица 46).

Таблица 46 – Сравнительный анализ частоты страха онкологического заболевания и репродуктивной неудачи как исхода настоящей беременности

Личный страх	ВПЧ+, n=182		ВПЧ-, n=148		p
	n	%	n	%	
Онкозаболевания	59	32,4	27	18,2	0,004
Неудачного исхода беременности	88	48,5	34	22,9	<0,001

Анализ связей тревожности и личных страхов показал, что у беременных с ВПЧ и без него вероятность тревожности одинакова, варьирует лишь ее степень.

Личные страхи, как в отношении РШМ, так и в отношении неблагоприятных событий в течение настоящей беременности, оказались связаны с наличием ПВИ (Таблица 47).

Таблица 47 – Зависимость тревожности и личных страхов от наличия ВПЧ

Состояние	ОШ	95% ДИ	Коэффициент сопряженности Пирсона	p
Тревожность	1,06	0,69-1,65	0,015	0,78
Личный страх онкозаболевания	2,15	1,28-3,62	0,16	0,004
Личный страх неудачного исхода беременности	3,14	1,94-5,08	0,25	<0,001

Таким образом, в ходе данного этапа исследования выявлено, что у беременных с ВПЧ в 2,7 раза выше риск личностной тревожности высокого уровня, нежели у беременных без ВПЧ, и в 4,4 раза выше риск развития ситуативной тревожности высокого уровня. Первобеременные женщины, у которых был получен положительный тест на ВПЧ, в сравнении с повторобеременными формируют контингент более выраженной тревожности.

Полученные данные свидетельствуют о том, что положительный результат тестирования на ВПЧ, о котором женщина узнала, будучи беременной, может иметь неблагоприятное психологическое воздействие на течение гестации, обусловленное повышенной тревожностью, связанной в первую очередь с беспокойством/страхом возникновения РШМ, а также со страхом неблагоприятного исхода текущей беременности для новорожденного.

4.6 Результаты обследования после родов (катамнез) пациенток, имевших поражения шейки матки во время беременности

Среди всех обследованных статистическую совокупность для оценки катамнеза сформировали из 19 пациенток, которые во время беременности имели

поражения ШМ различной степени тяжести по данным цитологического обследования (ASCUS, LSIL и HSIL). Все женщины прошли обследование в динамике после родов в течение 6–12 месяцев. Данные катанеза представлены в Таблице 48.

Таблица 48 – Результаты катанеза пациенток после родов

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

Анализ данных, представленных в Таблице 48, показал, что полная редукция интраэпителиальных поражений (до NILM) произошла у 47,4% пациенток, из них пять женщин во время беременности имели LSIL и четыре – ASCUS. При этом прекращение выделения ВПЧ наблюдалось у 4 (в том числе у 3 – ВПЧ 16 типа), у четырех – отмечено снижение вирусной нагрузки и у одной пациентки она оставалась на прежнем уровне (носительство ВПЧ 16 типа).

У 26,3% пациенток выявленные во время беременности поражения сохранялись после родов – у одной имела место HSIL, у двух - LSIL и у двух – ASCUS. Исходно у 4 из них выделялся 16 тип ВПЧ, и у 2 пациенток с LSIL и ASCUS после родов произошла его элиминация. В то же время у одной пациентки с исходным результатом ASCUS вирусная нагрузка ВПЧ 16 типа после родов увеличилась (с 3,0 до 5,0 lg / 10⁵ кл.) и еще у одной с HSIL она уменьшилась, но оставалась в зоне повышенного риска РШМ (динамика с 7,6 до 6,6 lg / 10⁵ кл.).

Редукция поражений ШМ до меньшей степени произошла у 26,3% пациенток – с LSIL до ASCUS у трех, при этом у двух из этих трех исходно выделялся ВПЧ 16 типа, и его вирусная нагрузка после родов снизилась (соответственно с 7,1 до 5,1 lg / 10⁵ клеток и с 7,3 до 5,5 lg / 10⁵ клеток). У двух женщин HSIL редуцировала до LSIL, причем у обеих это сопровождалось снижением вирусной нагрузки ВПЧ 16 типа (соответственно с 6,9 до 5,9 lg / 10⁵ клеток и с 7,1 до 5,1 lg / 10⁵ клеток).

Ни у кого из обследованных не наблюдалось прогрессии атипических изменений ШМ после родов, а также не было выявлено тяжелых поражений ШМ (CIN3) по данным биопсии после родов. Полная элиминация ВПЧ после родов произошла у 31,6% пациенток, в том числе в двух наблюдениях на фоне ВПЧ 16 типа. У 47,4% пациенток после родов продолжалось выделение ВПЧ 16 типа, из них у 7 – произошло снижение вирусной нагрузки, но у двух обнаружено повышение.

Поиск взаимосвязи между редукцией/снижением степени выраженности интраэпителиальных поражений ШМ в зависимости от вирусной нагрузки позволил установить, что при LSIL и исходной вирусной нагрузке от 3,1 до 5,0 lg / 10⁵ кл. (в среднем 4,8 (SD 0,72) lg / 10⁵ кл.) преимущественно не 16 типов ВПЧ, происходит полная элиминация ВПЧ и редукция поражений после родов (NILM).

При LSIL и исходной вирусной нагрузке от 4,1 до 7,3 $\text{lg} / 10^5$ кл. (в среднем 5,7 (SD 1,15) $\text{lg} / 10^5$ кл.) преимущественно при 16 типе ВПЧ, также имеет место редукция поражений (до NILM или ASCUS) при снижении вирусной нагрузки в среднем до 3,8 (SD 1,0) $\text{lg} / 10^5$ кл. При HSIL и исходной вирусной нагрузке от 6,9 до 7,1 $\text{lg} / 10^5$ кл. (в среднем 7,0 (SD 0,10) $\text{lg} / 10^5$ кл.) при 16 типе ВПЧ выраженность поражений снижается (LSIL) при уменьшении вирусной нагрузки ниже 6,0 $\text{lg} / 10^5$ кл. [в среднем 5,5 (SD 0,40) $\text{lg} / 10^5$ кл.]. Динамика HSIL отсутствует (одна пациентка) при сохранении высокой вирусной нагрузки 6,6 $\text{lg} / 10^5$ кл. даже при некотором снижении по сравнению с исходным показателем (7,6 $\text{lg} / 10^5$ кл.).

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

После родов биопсия ШМ была выполнена 26,3% пациенткам. В Таблице 49 представлены результаты сравнения цитологического исследования, кольпоскопии и биопсии. Расхождение результатов кольпоскопии ШМ и цитологического исследования было отмечено у 3 из них (60,0%).

Таблица 49 – Результаты сравнения кольпоскопии, цитологического исследования и биопсии у пациенток после родов

№	Результаты исследований			Конкордантность
	Кольпоскопия (степень поражения)	Цитологическое исследование	Гистологическое исследование (биопсия)	
1	1	HSIL	CIN1	расхождение
2	1	LSIL	CIN1	совпадение
3	2	LSIL	CIN2	расхождение
4	2	LSIL	CIN1	расхождение
5	1	ASCUS	цервицит	совпадение

Завышение степени поражения по данным цитологии (HSIL) по сравнению с кольпоскопией (1 степень) было выявлено в одном наблюдении, тогда как гистологическое исследование биоптата выявило CIN1.

Результат биопсии подтвердил наличие CIN2 у одной пациентки при результатах кольпоскопии – поражение 2 степени, у которой был выявлен LSIL по данным цитологии, у другой – наоборот, имело место CIN1, что соответствовало результату цитологии LSIL при кольпоскопической картине поражения 2 степени.

В одном наблюдении у пациентки с ASCUS по данным цитологического заключения результат биопсии соответствовал наличию цервицита. При этом кольпоскопические изменения выглядели как поражение 1 степени, что можно расценивать как совпадение результатов.

Таким образом, полная редукция интраэпителиальных поражений (до NILM) произошла у 47,4% пациенток, у 26,3% же выявленные во время беременности поражения сохранялись и после родов. Редукция поражений ШМ до меньшей степени зафиксирована у 26,3% пациенток. Ни у кого из обследованных не наблюдалось прогрессии атипических изменений ШМ после родов, а также не выявлено тяжелых поражений ШМ (CIN3) по данным биопсии. 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. Снижение степени выраженности HSIL до LSIL происходит при уменьшении вирусной нагрузки ВПЧ 16 типа ниже $6,0 \text{ Ig} / 10^5 \text{ кл.}$

Таким образом, на основании выполненного исследования были выделены значимые факторы риска инфицирования ВПЧ у беременных – отсутствие регулярного скрининга, внебрачные отношения, более 4 половых партнеров за 3 года, БВ в анамнезе, коитархе до 19 лет и употребление алкоголя. Кроме самой ПВИ, отмечены наиболее значимые факторы риска заболеваний ШМ: коитархе до 19 лет, более 4 половых партнеров за 3 года, отсутствие скрининга и возраст старше 35 лет, а также БВ и аэробный вагинит в анамнезе. У ВПЧ-отрицательных пациенток риск заболеваний ШМ был выше при наличии факторов,

свидетельствующих о половом поведении высокого риска и перенесенных ранее инфекционно-воспалительных заболеваниях половых органов.

Среди факторов, свидетельствующих о низком риске ПВИ у беременных, отмечены использование презервативов, коитархе старше 18 лет и наличие постоянного полового партнера. Низкий риск ЗШМ наблюдается при регулярном (не реже 1 раза в 2 года) скрининге РШМ, а также у пациенток моложе 25 лет.

Выявляемость LSIL среди изучаемой когорты при цитологическом исследовании оказалась ниже, чем при кольпоскопии (соответственно 4,4% против 14,3%, $p = 0,002$), для HSIL же она была сопоставима (1,7% против 5,0%, $p = 0,14$). Это свидетельствует о гипердиагностике поражений ШМ преимущественно легкой степени при кольпоскопии ввиду трудностей интерпретации кольпоскопических картин у беременных из-за особенностей, обусловленных гормонозависимыми изменениями ШМ.

Факт воспалительной реакции клеток выявлен у 47,3% при ПВИ против 10,8% без нее ($p < 0,001$). Анализ взаимосвязи воспаления и ПВИ позволил установить наличие значимо большего риска его развития по сравнению с женщинами без ВПЧ (ОШ=7,71; 95% ДИ: 4,25-14,0, $p < 0,001$). Зависимость ASCUS от наличия ВПЧ также была значимой (ОШ=7,65; 95% ДИ: 1,00-61,07, $p = 0,05$), равно как и зависимость для LSIL/HSIL (ОШ=9,46; 95% ДИ: 1,21-74,12, $p = 0,02$).

У беременных с ПВИ в составе микробиоты влагалища и ШМ в трети наблюдений выявляется снижение доли *Lactobacillus spp.*, у них чаще встречается анаэробная флора, характерная для БВ, а у каждой четвертой – *Candida spp.* и микроорганизмы аэробной группы. *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae* и *Mobiluncus spp.* в составе микробиоты влагалища представлены одинаковыми долями – по 37%. Статистически значимых различий в содержании и структуре возбудителей во влагалище и цервикальном канале не обнаружено.

В присутствии *Lactobacillus spp.* в достаточном количестве в вагинальном содержимом вероятность развития LSIL/HSIL статистически значимо снижается, причем риск LSIL/HSIL возрастает до 80% при концентрации *Lactobacillus spp.* ниже $lg 5,4$ на 10^5 клеток и увеличивается при концентрации *Gardnerella vaginalis*

и других БВ-ассоциированных бактерий выше $\lg 4,3$ на 10^5 клеток, а также концентрации *Atopobium vaginae* около $\lg 5,8$ на 10^5 клеток.

В 34,1% наблюдений пациентки имели высокую вирусную нагрузку, составляющую в среднем 7,24 (SD 1,44) \lg на 10^5 клеток. Для ВПЧ 16 типа нагрузка была максимальной [у 54,8% - 8,30 (SD 1,60) \lg на 10^5 клеток], что имело тесную связь с наличием более 4 половых партнеров за последние 3 года.

Вирусная нагрузка была значимо более высокой при обнаружении маркеров Ki-67 и p16 (более 5 $\lg / 10^5$ клеток) и оказалась ассоциирована с группой ДНК ВПЧ ВКР А9, включающей ВПЧ 16 типа.

Выраженность экспрессии маркеров Ki-67 и p16 имела ассоциацию со степенью тяжести диспластических изменений в ткани ШМ и была максимальной для HSIL (3+, 100%).

Экспрессия всех генов (кроме *BAX*) была значимо выше ($p < 0,05$) для ВПЧ типа 16, наличие которого коррелировало с присутствием *Atopobium vaginae*. При LSIL повышалась экспрессия гена *VEGF-A*, при HSIL – всех генов (кроме *BAX*). Установлено, что при сочетании ПВИ и инфекции ВПГ микробный пейзаж влагалища существенно не изменится, а выделение большинства ВПЧ ВКР даже становится ниже, равно как и экспрессия генов *VEGFA* и *TGF-b*, а также *BCL-2*. Однако, значения последнего остаются выше по сравнению с контролем.

Изучение психологических особенностей беременных женщин, инфицированных ВПЧ, показало, что у них частота обнаружения личностной тревожности высокого уровня в 1,9 раза выше, нежели у беременных без ВПЧ (соответственно 44,5% против 22,9%, $p < 0,001$), а частота выявления ситуативной тревожности высокого уровня - и в 2,7 раза выше (соответственно 50,5% против 18,9%, $p < 0,001$). У первобеременных женщин с ВПЧ личностная и ситуативная тревожность значимо выше, чем у повторнобеременных (соответственно доля лиц с ≥ 8 баллами - 74,6% против 27,6% и 55,2% против 35,6%, $p = 0,029$).

Изучение катанеза у пациенток, имевших во время беременности поражения ШМ различной степени тяжести, позволили выявить, что полная редукция интраэпителиальных поражений (до NILM) произошла у 47,4%

пациенток, снижение степени выраженности поражений ШМ до меньшей – у 26,3%. Поражения сохранялись после родов у 26,3%. Не наблюдалось прогрессии атипических изменений ШМ после родов, а также не выявлено тяжелых поражений ШМ (CIN3) по данным биопсии. Выявлено, что редукция поражений ШМ происходит при LSIL и элиминации ВПЧ не-16 типов либо на фоне снижения вирусной нагрузки ВПЧ 16 типа, что характерно и для HSIL.

ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ДИСБИОЗА ВЛАГАЛИЩА И ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА СОСТОЯНИЕ ШЕЙКИ МАТКИ И РИСК ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ЗАВЕРШЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ (РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

5.1 Оценка эффективности лечения рецидивирующего дисбиоза влагалища у беременных с папилломавирусной инфекцией

Для решения задач по оценке частоты заболеваний ШМ, эффективности лечения нарушений биоценоза влагалища и оценки исходов беременности у женщин с ВПЧ-инфекцией и рецидивирующим дисбиозом влагалища в клиническую часть исследования вошли 88 пациенток, которых стратифицировали на две группы методом простой рандомизации. Контрольную группу составили 40 женщин без ВПЧ и рецидивирующего дисбиоза влагалища (Глава 2).

5.1.1 Медико-социальная характеристика и клинико-лабораторные особенности когорты беременных с рецидивирующим течением дисбиоза влагалища и папилломавирусной инфекцией

В результате исследования установлено, что средний возраст пациенток в сравниваемых группах составил соответственно 29,4 (SD 0,80) и 29,2 (SD 0,67) года, в контрольной – 29,2 (SD 1,04) года ($p_{1-2}=0,70$, $p_{1-3}=0,81$, $p_{2-3}=1,0$). Срок беременности женщин – участниц этого этапа исследования колебался от 18 до 28 недель, в среднем он составил соответственно $27,7 \pm 0,67$, $27,8 \pm 0,58$ и $27,3 \pm 0,77$ недель. По срокам гестации женщины распределились следующим образом: до 22 недель - соответственно 12,2%, 8,5% и 1 (4,0%) пациентка в группе контроля ($p_{1-2}=0,83$, $p_{1-3}=0,21$, $p_{2-3}=0,46$).

Участницы исследования групп III (1) и III (2) были сопоставимы по социально-демографическим характеристикам, анамнезу, перенесенным гинекологическим и соматическим заболеваниям (Таблицы 50-52).

Таблица 50 – Медико-социальная характеристика участниц исследования (n=128)

Показатели	III (1), n=41		III (2), n=47		IV, n=40		P ₁₋₂
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Возраст							
Моложе 25 лет	9	21,9	12	25,5	5	12,5	0,89
25-30 лет	17	41,5	21	44,7	23	57,5	0,93
31-35 лет	13	31,7	11	23,4	9	22,5	0,53
Старше 35 лет	2	4,9	3	6,3	3	7,5	0,87
Семейное положение							
Замужем	9	21,9	13	27,6	21	52,5	0,71
Не замужем	27	65,8	29	61,7	16	40,0	0,86
Разведена	5	12,2	5	10,6	3	7,5	0,91
Вредные привычки							
Табакокурение	13	31,7	11	23,4	5	12,5	0,53
Употребление алкоголя	6	14,6	5	10,6	2	5,0	0,81

Таблица 51 – Анамнестические характеристики участниц исследования (n=128)

Показатели	III (1), n=41		III (2), n=47		IV, n=40		P ₁₋₂
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Возраст менархе и менструальная функция							
До 14 лет	29	70,7	36	76,6	35	87,5	0,70
14 и старше	7	17,0	5	10,6	4	10,0	0,95
Нарушение менструальной функции	5	12,2	6	12,8	1	2,5	0,81
Возраст коитархе и репродуктивная функция							
До 18 лет	35	85,4	38	80,9	25	62,5	0,53
18 лет и старше	6	14,6	9	19,1	15	37,5	0,78
Повторнобеременные	18	43,9	16	34,0	14	35,0	0,47
Первобеременные	23	56,1	31	65,9	26	65,0	0,46
Хирургические аборты	14	34,1	18	38,2	5	12,5	0,86
Медикаментозные аборты	5	12,2	7	14,8	3	7,5	0,95
Выкидыши	2	4,9	4	8,5	0	0	0,80
Неразвивающиеся беременности	2	4,9	1	2,1	0	0	0,90

Таблица 52 – Гинекологические и экстрагенитальные заболевания в анамнезе у участниц исследования (n=128)

Показатели	III (1), n=41		III (2), n=47		IV, n=40		P ₁₋₂
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Гинекологические заболевания в анамнезе							
Сальпингоофорит хронический	1	2,4	1	2,1	0	0	0,55
Гиперпластические процессы эндометрия	0	0	1	2,1	0	0	0,95
Кисты яичников	3	7,3	5	10,6	2	12,5	0,88
Эндометриоз	4	9,7	6	12,8	2	12,5	0,91
Аденомиоз	1	2,4	2	4,1	1	2,5	0,54
Трихомоназ	2	4,9	4	8,5	0	0	0,80
Хламидийная инфекция	3	7,3	2	4,2	0	0	0,87
Микоплазменная инфекция	5	12,2	7	14,8	0	0	0,95
Аэробный вагинит	19	46,3	22	46,8	4	10,0	0,30
Кандидозный вульвовагинит	16	39,0	19	40,4	6	15,0	0,93
Бактериальный вагиноз	18	43,9	19	40,4	2	5,0	0,91
Соматические заболевания в анамнезе							
Болезни органов дыхания	2	4,9	4	8,5	1	2,5	0,80
Болезни сердечно-сосудистой системы	3	7,3	5	10,6	1	2,5	0,88
Болезни желудочно-кишечного тракта	11	26,8	14	29,7	8	20,0	0,94
Болезни печени и желчевыводящих путей	2	4,9	4	8,5	3	7,5	0,80
Болезни почек и мочевыводящих путей	3	7,3	5	10,6	2	12,5	0,88
Аллергические реакции	8	19,5	11	23,4	4	10,0	0,85
Заболевания щитовидной железы	4	9,7	6	12,8	2	12,5	0,91
Нарушения жирового обмена	6	14,6	9	19,1	2	12,5	0,99

Согласно данным Таблиц 50–52, большинство пациенток сравниваемых групп находились в возрасте 25-30 лет (41,5% и 44,7%, в контроле – 57,5%), не состояли в браке (65,8% и 61,7%, в контроле – 40,0%), были в большинстве своем первобеременными (соответственно 56,1%, 65,9% и 65,0%), каждая четвертая из

повторнобеременных уже перенесла аборт и/или выкидыш (соответственно 22,2% и 25,4% против 20,0%). Из гинекологических заболеваний наиболее часто встречались указания в анамнезе на ранее перенесенные инфекции нижнего отдела полового тракта, вызванные УПМ (39,0% и 46,6%, в контроле – 25,0%), из экстрагенитальных заболеваний чаще всего встречались болезни системы пищеварения, аллергические заболевания и нарушения жирового обмена.

Сведения об исходах предыдущих беременностей представлены в Таблице 53, откуда видно, что завершение беременности искусственным ее прерыванием имело место у каждой четвертой из сравниваемых групп, в отличие от группы контроля, где их частота была в 2 раза ниже.

Таблица 53 – Исходы предыдущих беременностей у повторнобеременных женщин изучаемой когорты

Показатели	Группы (n=128)								
	III (1) (n=41)		III (2) (n=47)		p_{1-2}	IV (n=25)		p_{1-3}	p_{2-3}
Паритет, М (SD)	0,27 (0,07)		0,38 (0,12)		0,43	0,28 (0,06)		0,44	0,34
ПР, М (SD)	0,12 (0,05)		0,15 (0,05)		0,67	0,00		0,02	0,004
СВ, М (SD)	0,37 (0,11)		0,49 (0,13)		0,48	0,08 (0,06)		0,02	0,01
Аборты, М (SD)	0,44 (0,09)		0,55 (0,12)		0,47	0,24 (0,12)		0,19	0,07
	n	%	n	%	n	%	n	%	n
Роды в срок	14	34,2	17	36,2	0,86	17	68,0	0,02	0,002
ПвР	5	12,2	7	14,9	0,96	0	0	0,04	0,01
СВ	11	26,8	12	25,5	0,92	2	8,0	0,03	0,04
Аборты	11	26,8	11	23,4	0,90	6	12,8	0,95	0,87

Обращает на себя внимание частота ПвР в анамнезе у пациенток III (1) и III (2) групп, которая была достоверно выше популяционного показателя и составила соответственно 12,2% и 14,9% ($p=0,96$), а также частота СВ в анамнезе – соответственно 26,8% и 25,5% ($p=0,92$). Как видно из данных Таблицы 53, эти показатели значительно различались с аналогичными показателями группы контроля, существенно превышая последние. Количество родов на одну пациентку в среднем составило от 0,27 до 0,38, при этом роды в срок в сравниваемых группах были

отмечены в 2 раза реже в сравнении с контролем (соответственно 34,2% и 36,2% против 68,0%).

Жалобы, которые беспокоили пациенток, представлены в Таблице 54.

Таблица 54 – Частота встречаемости жалоб, предъявляемых пациентками

Симптомы	III (1) (n=41)		III (2) (n=47)		p	Всего (n=88)	
	n	%	n	%		n	%
Патологические выделения	21	51,2	32	68,1	0,16	53	60,2
Неприятный запах	19	46,3	26	55,3	0,53	45	51,1
Зуд и жжение	22	53,7	31	66,0	0,34	53	60,2
Дизурия	3	7,3	4	8,5	0,85	7	8,0
Диспареуния	5	12,2	3	6,4	0,57	8	9,1
Отсутствие	18	43,9	17	36,2	0,60	35	39,8

Как видно из данных Таблицы 54, среди жалоб лидировали характерные для дисбиотических состояний патологические бели и зуд/жжение, второе место занимал неприятный запах. Вместе с тем почти 40% пациенток жалоб не предъявляли вообще. При специальном гинекологическом исследовании патологические выделения визуализировались у половины беременных (соответственно 51,2% и 57,5%, $p = 0,71$), клинические признаки воспаления имели место у каждой третьей из сравниваемых групп (29,3% и 34,0%, $p = 0,80$). Женщины контрольной группы жалоб не предъявляли и не имели визуальных патологических изменений при специальном гинекологическом исследовании.

В результате исследования установлено, что у 68,3% пациенток III (1) группы значения pH до лечения находились за пределами нормальных значений ($>4,5$), в III (2) группе таких было 59,6% ($p = 0,53$). Средние значения pH составили соответственно 6,1 (SD 0,02) и 5,9 (SD 0,05), в группе контроля – 5,3 (SD 0,02).

Анализ данных микроскопии отделяемого половых путей показал, что отклонения в результатах микроскопического исследования перед началом лечения были выявлены соответственно у 75,6% пациенток III (1) группы и у 59,6% женщин III (2) группы ($p = 0,17$). Так, признаки БВ были зафиксированы

соответственно у 46,3% и 55,3% беременных ($p = 0,53$), что подтверждало присутствие «ключевых» клеток и отсутствие лейкоцитов (<10 в п/зр). Дисбиоз с наличием воспаления (БВ в сочетании с АВ) диагностирован соответственно у 22,0% и 34,0% пациенток сравниваемых групп ($p = 0,31$), а сочетание БВ с ВВК установлено соответственно у 31,7% и 10,6% ($p = 0,03$). Пациентки контрольной группы отклонений от нормы в показателях микроскопии мазка не имели.

Результаты изучения микробного пейзажа во влагалище с использованием технологии Фемофлор 16 представлены в Таблице 55.

Таблица 55 – Частота выявления микроорганизмов в биоценозе влагалища у обследованных беременных

Микроорганизмы	n=41, III (1)		n=47, III (2)		p
	n	%	n	%	
<i>Lactobacillus spp.</i>	2	4,8	3	6,3%	0,87
<i>Enterobacteriaceae</i>	14	34,1	16	34,0	0,83
<i>Streptococcus spp.</i>	13	31,7	16	34,0	1,0
<i>Staphylococcus spp.</i>	19	31,7	23	48,9	0,98
<i>Atopobium vaginae</i>	33	80,5	35	74,4	0,68
<i>Gardnerella vaginalis, Prevotella bivia, Porphyromonas spp.</i>	32	78,0	36	76,6	0,92
<i>Eubacterium spp.</i>	27	65,8	31	65,9	0,83
<i>Sneathia spp., Leptotrichia spp., Fusobacterium spp.</i>	12	29,2	14	29,8	0,86
<i>Megasphaera spp., Veillonella spp., Dialister spp.</i>	7	17,0	10	21,3	0,82
<i>Lachnobacterium spp., Clostridium spp.</i>	15	36,6	17	36,2	0,86
<i>Mobiluncus spp., Corynebacterium spp.</i>	14	34,1	16	34,0	0,83
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	11	26,8	12	25,5	0,92
<i>Mycoplasma hominis</i>	5	12,2	4	8,5	0,83
<i>Ureaplasma (urealyticum, parvum)</i>	6	14,6	8	17,0	0,99
<i>Candida spp.</i>	13	31,7	5	10,6	0,03

Как видно из данных, представленных в Таблице 55, *Lactobacillus spp.* отсутствовали у большинства женщин. Примерно в равных количествах в обеих группах выявлены анаэробные бактерии (*Gardnerella vaginalis, Prevotella bivia, Porphyromonas spp.*) и *Atopobium vaginae*. Сочетание анаэробных бактерий с

аэробными (*Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Enterobacteriaceae*) наблюдали более, чем в каждой третьей. Сочетание с *Candida spp.* преобладало в III (1) группе, в III (2) группе таких пациенток было втрое меньше (10,6%, $p=0,03$). Таким образом, сочетанная инфекция присутствовала в обеих группах, доля таких пациенток составила соответственно 65,8% и 59,5%.

Количественный состав микробиоты влагалища представлен в Таблице 56.

Таблица 56 – Концентрация микроорганизмов в микробиоте влагалища у обследованных пациенток, $\lg / 10^5$ клеток

Микроорганизмы	n=41, III (1)	n=42, III (2)	p_{1-2}
<i>Lactobacillus spp.</i>	2,7 (5,8–7,1)	2,6 (6,4–7,1)	0,96
<i>Enterobacteriaceae</i>	3,0 (3,0–3,2)	3,4 (3,1–3,4)	0,86
<i>Streptococcus spp.</i>	3,4 (3,4–3,6)	3,4 (3,4–3,9)	0,63
<i>Staphylococcus spp.</i>	3,0 (1,5–3,2)	3,1 (3,0–3,2)	0,72
<i>Atopobium vaginae</i>	3,5 (1,5–4,2)	4,6 (1,5–6,5)	0,27
<i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Prevotella bivia</i> , <i>Porphyromonas spp.</i>	4,6 (3,6–4,9)	4,7 (4,0–5,3)	0,59
<i>Eubacterium spp.</i>	4,0 (3,6–4,4)	4,6 (3,3–5,1)	0,31
<i>Sneathia spp.</i> , <i>Leptotrichia spp.</i> , <i>Fusobacterium spp.</i>	3,8 (3,6–3,8)	5,2 (4,5–5,9)	0,05
<i>Megasphaera spp.</i> , <i>Veillonella spp.</i> , <i>Dialister spp.</i>	3,7 (3,7–4,1)	4,4 (4,2–5,0)	0,09
<i>Lachnobacterium spp.</i> , <i>Clostridium spp.</i>	3,4 (3,3–3,4)	3,9 (3,4–3,9)	0,44
<i>Mobiluncus spp.</i> , <i>Corynebact. spp.</i>	4,3 (3,3–4,9)	3,3 (3,1–4,3)	0,16
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	3,5 (3,5–3,7)	3,7 (3,2–4,8)	0,89
<i>Mycoplasma hominis</i>	4,6 (1,5–6,5)	5,1 (4,0–5,8)	0,53
<i>Ureaplasma (urealyticum, parvum)</i>	3,8 (1,4–4,8)	3,6 (2,9–4,3)	0,43
<i>Candida spp.</i>	3,5 (3,1–4,0)	3,3 (3,1–3,6)	0,54

Нарушение баланса микробиоты у пациенток с рецидивирующим дисбиозом характеризовалось присутствием нескольких УПМ с удельным весом более 20% по отношению к ОБМ, и долей *Lactobacillus spp.* менее 80%.

Доля лактобактерий в микробиоте обследованных пациенток была ниже 20% практически у всех. Наибольшие концентрации во влагалищном отделяемом (4 и более $\lg / 10^5$ клеток) были отмечены для *Mycoplasma hominis*, *Mobiluncus spp.*,

Corynebact. spp., *Gardnerella vaginalis*, *Eubacterium spp.* Высокое содержание (3,5 и более $1g / 10^5$ клеток) также было зафиксировано для *Atopobium vaginae*, *Ureaplasma (urealyticum, parvum)*, *Candida spp.* и некоторых других микроорганизмов. Концентрации аэробных бактерий колебались в пределах 3,0-3,4 $1g / 10^5$ клеток.

В результате анализа данных цитологического исследования (Таблица 57) выявлено, что воспалительные изменения (включая ASCUS) были обнаружены в обеих группах с частотой соответственно 51,2% и 44,6% ($p=0,92$), LSIL выявлена соответственно у 9,8% и 10,6% ($p=0,89$), HSIL – только 1,1% ($p=0,95$), одна такая пациентка была зафиксирована в группе III (2).

Таблица 57 – Результаты цитологического исследования беременных с папилломавирусной инфекцией и рецидивирующим дисбиозом

Характеристики	Группы					Всего, n=88	
	III (1), n=41		III (2), n=47		p		
	n	%	n	%			
Норма	11	26,8	13	27,7	0,88	24	27,3
Воспаление	15	36,6	16	34,0	0,98	31	35,2
Воспаление (+ ASCUS)	6	14,6	6	10,6	0,81	12	13,6
ASCUS	5	12,2	6	12,7	0,81	11	12,5
LSIL	4	9,8	5	10,6	0,89	9	10,2
HSIL	0	0	1	2,1	0,95	1	1,1
Всего	41	100	47	100	-	88	100

Примечание — заболеваний ШМ в контрольной группе III (3) не выявлено

Анализ результатов цитологического исследования (Таблица 57) позволил констатировать в обеих группах высокий удельный вес пациенток с воспалительным типом мазка (70,6%). Статистически значимых различий удельного веса выявленных поражений ШМ между группами не было, и поражения LSIL и HSIL встречались с одинаковой частотой в обеих сравниваемых группах. В группе контроля изменений в цитологической картине обнаружено не было.

Результаты расширенной кольпоскопии представлены в Таблице 58, откуда видно, что поражения 1 степени выявлены у 20,0% пациенток III (1) и у 13,4% – в III (2) ($p =0,92$), 2 степени - соответственно у 9,7% и 10,7% ($p =0,83$). Частота воспалительных изменений также не различалась (36,6% против 34,1%, $p=0,98$).

Таблица 58 – Результаты кольпоскопического исследования у беременных с папилломавирусной инфекцией и рецидивирующим дисбиозом влагалища

Поражения	Группы				p	Всего, n=88	
	III (1) (n=41)		III (2) (n=47)			n	%
	n	%	n	%			
1 степень, ЗТ 1 типа	5	12,2	6	12,8	0,81	11	12,5
1 степень, ЗТ 2 типа	4	9,8	5	10,6	0,83	9	10,2
2 степень, ЗТ 1 типа	3	7,3	3	6,4	0,80	6	6,8
2 степень, ЗТ 2 типа	1	2,4	2	4,3	0,90	3	3,4
Йоднегативная зона	0	0	1	2,1	0,00	1	1,1
Воспаление, ЗТ 1 типа	10	24,4	12	25,5	0,90	22	25,0
Воспаление, ЗТ 2 типа	5	12,2	4	8,6	0,83	9	10,2
Нормальная	13	31,7	14	29,8	0,97	27	30,7
Всего	41	100	47	100	-	88	100

Таким образом, среди заболеваний ШМ у пациенток с ВПЧ-инфекцией и рецидивирующим дисбиозом влагалища во время настоящей беременности в обеих группах преобладали ASCUS (12,6%) и LSIL (10,2%) без межгрупповых различий при равной частоте воспалительных изменений.

5.1.2 Результаты комплексного лечения рецидивирующего дисбиоза влагалища у беременных с папилломавирусной инфекцией

В ходе данного этапа исследования пациентки III (1) группы получали клиндамицин либо комбинированный антимикробный препарат (в зависимости от выявленных микроорганизмов), III (2) – деквалиния хлорид и пробиотик, содержащий ЛЛА (Глава 2). Исход лечения оценивали на основании отсутствия жалоб и нормализации клинических данных при отсутствии УПМ в диагностически значимых титрах. Клиническая эффективность обеих схем лечения оказалась сопоставима и составила соответственно 82,9% и 91,5% ($p=0,33$).

После лечения по данным анализа с помощью Фемофлор 16 в отделяемом из влагалища у всех женщин были обнаружены *Lactobacillus spp.*, однако их титры различались между группами – концентрация *Lactobacillus spp.* более чем 10^8

ГЭ/мл была обнаружена у 26,8% женщин, использовавших антибактериальное средство, и у 74,5% женщин, применявших антисептик и пробиотик с ЛЛА ($p < 0,001$).

Анаэробная ± аэробная группы бактерий после проведенного курса лечения выявляли соответственно у 7,1% и 2,1% пациенток сравниваемых групп ($p = 0,45$). Через 3 мес после лечения эти же микроорганизмы значительно чаще обнаруживали у женщин из группы III (1) по сравнению с результатами сразу после лечения (39,0%, $p = 0,001$), в группе III (2) имела место незначимая тенденция к повышению (14,9%, $p = 0,07$) пациенток. Межгрупповые различия оказались достоверны ($p = 0,03$).

С учетом интеграции клинических и лабораторных данных, такая картина была расценена как рецидив дисбиоза, частота которого в III (1) группе была в 2,6 раза выше, чем в III (2) и оказалась аналогичной рассчитанному риску (ОШ=2,58; 95% ДИ: 1,17-5,69, $p = 0,03$). При углубленном обследовании чаще выявляли БВ, сочетанный с аэробной группой бактерий (соответственно 19,5% и 8,5%, $p = 0,02$).

Следует подчеркнуть, что частота обнаружения *Lactobacillus spp.* через 3 мес. после лечения у беременных, не получавших пробиотик, была достоверно меньше, чем в группе беременных, его получавших (соответственно 51,2% и 83%, $p = 0,003$). Расчет показателя ОШ показал, что пациентки, получившие терапию только противомикробным средством, имели в 4,5 раза меньше шансов сохранить нормоценоз и избежать рецидива (ОШ=0,22; 95% ДИ 0,08-0,57).

Результаты цитологического исследования беременных с рецидивирующим дисбиозом и ПВИ после курсового лечения представлены в Таблице 58.

Необходимо отметить, что после проведенной терапии визуальные признаки воспаления исчезали, что сопровождалось также и редукцией клеток ASCUS, причем без статистически значимых различий между группами. Однако, указанная цитологическая картина при этом оставалась без изменений лишь у 4,9% пациенток в группе III (1) против 12,2% до лечения ($p = 0,43$) и у 4,3% в группе III (2) против 12,8% соответственно ($p = 0,27$).

Таблица 58 – Результаты цитологического исследования беременных с рецидивирующим дисбиозом и папилломавирусной инфекцией

Характеристики	Группы					Всего, n=88	
	III (1), n=41		III (2), n=47		p	n	%
	n	%	n	%			
Норма	34	82,9	38	80,9	0,98	72	81,8
Воспаление	1	2,4	2	4,3	0,90	3	3,4
Воспаление (+ ASCUS)	0	0	0	0	-	0	0
ASCUS	2	4,8	2	4,3	0,71	4	4,6
LSIL	4	9,8	5	10,6	0,89	9	10,2
HSIL	0	0	0	0	-	0	0
Всего	41	100	47	100	-	88	100

Примечание — заболеваний ШМ в контрольной группе III (3) не выявлено

Примечательно, что такие изменения ШМ, как LSIL, не имели динамики ни непосредственно после лечения, ни через 3 мес динамического наблюдения в обеих группах, и доля пациенток с такими изменениями оставалась стабильной (соответственно 9,8% и 10,6%, $p=0,77$). В то же время у одной пациентки из III (2) группы произошла редукция HSIL. Нормальная цитологическая картина после проведенного курса лечения наблюдалась соответственно у 82,9% и 80,9% пациенток сравниваемых групп ($p=0,79$).

Таким образом, беременных с ВПЧ-положительным статусом можно отнести в группу высокого риска рецидивов дисбиоза влагалища (39,0% при применении только антибактериальной терапии в течение 3 мес наблюдения). После проведенного курса лечения частота выздоровления в обеих группах была сопоставима, однако риск рецидива в течение 3 мес после него оказался в 2,6 раза выше у беременных, получивших только противомикробный препарат (ОШ=2,58; 95% ДИ: 1,17–5,69, $p=0,03$), в этой когорте дисбиоз был преимущественно представлен БВ в сочетании с аэробными микроорганизмами (в среднем 65,0%).

5.2 Оценка риска преждевременных родов и самопроизвольных выкидышей у беременных с папилломавирусной инфекцией и рецидивирующим дисбиозом влагалища

Исходы настоящей беременности в сравниваемых группах представлены в Таблице 59.

Таблица 59 – Исходы настоящей беременности в сравниваемых группах

Показатели	Группы						p ₁₋₂	p _{1-IV}	p _{2-IV}	Всего (n=88)	
	III (1) (n=41)		III (2) (n=47)		IV (n=40)						
	абс	%	абс	%	абс	%					
Роды в срок	32	78,1	37	78,7	39	97,5	0,85	0,001	0,001	67	76,1
ПР до 37 нед	6	14,6	8	17,0	0	0	0,99	0,12	0,06	14	15,9
СВ до 22 нед	3	7,3	2	4,3	1	2,5	0,87	0,70	0,57	6	6,8
Всего досрочно	9	21,9	10	21,3	0	0	0,85	0,001	0,002	19	21,6

Анализ данных, представленных в Таблице 59, показал, что статистически значимых различий по срокам преждевременного завершения гестации между беременными сравниваемых групп после проведенного лечения очередного рецидива дисбиоза обнаружено не было. Настоящая беременность завершилась родами в срок у 78,1% пациенток III (1) группы и у 78,7% – в III (2) группе (ОШ=0,96; 95% ДИ: 0,35–2,66, p =0,53). ПвР в сроках 22-36⁰⁻⁶ нед наблюдали соответственно у 14,6% и 17,0% пациенток (ОШ=0,84; 95% ДИ: 0,26–2,65, p =0,52). В контрольной группе ПвР в сроке до 37 нед не было, однако по сравнению с исследуемыми группами значимых различий не было обнаружено (соответственно ОШ=6,69; 95% ДИ: 0,77–58,30, p =0,12 и ОШ=8,0; 95% ДИ: 0,96–67,03, p =0,06).

Проведенный анализ показал, что СВ до 22 недель произошел соответственно у 7,3% беременных группы III (1) и у 4,3% женщин в группе III (2) (p =0,88, в контроле – 2,5%). Таким образом, значимых различий в зависимости от полученного вида лечения рецидивирующего дисбиоза установлено не было.

(ОШ=1,78; 95% ДИ: 0,28–11,19, $p>0,1$). Различия отсутствовали и при сравнении с контролем (соответственно ОШ=3,08; 95% ДИ: 0,31–30,92, $p=0,70$ и ОШ=1,73; 95% ДИ[^] 0,51–19,86, $p=0,57$). Сравнение риска СВ после проведенного лечения в обеих группах III (1) и III (2) с контролем свидетельствует о его сопоставимости (ОР=2,27; 95% ДИ: 0,27–18,83, $p=0,74$).

Частота и риск преждевременных родов в зависимости от срока представлены в Таблице 60.

Таблица 60 – Частота и риск преждевременных родов по срокам завершения настоящей беременности

Срок преждевременного завершения беременности	III (1) (n=41)		III (2) (n=47)		p	ОШ	95% ДИ	Всего (n=88)	
	n	%	n	%				n	%
22-27 ⁰⁻⁶ нед	0	0	0	0	-	-	-	0	0
22-33 ⁰⁻⁶ нед	3	7,3	2	4,5	0,80	1,78	0,28-11,19	5	5,7
22-36 ⁰⁻⁶ нед	6	14,6	8	17,0	0,98	0,84	0,26-2,65	14	15,9

Как видно из данных, представленных в Таблице 60, сроки гестации, в которые произошли ПвР, оказались сопоставимы между группами III (1) и III (2). Суммарно в когорте 88 беременных ПвР в сроках 22-36⁰⁻⁶ нед имели место у 15,9%. Риск ПвР после проведенного лечения суммарно в обеих группах по сравнению с контролем также оказался сопоставим (ОР=7,38; 95% ДИ: 0,94–21,79, $p=0,06$), что свидетельствует о положительном влиянии терапии рецидивирующего дисбиоза влагалища.

Результаты анализа сопряженности между исходами беременности (ПвР и СВ) и факторами риска представлены в Таблицах 61 и 62.

Анализ данных, в них представленных, демонстрирует, что роды в срок до 37 недели гестации и СВ в поздние сроки во время настоящей беременности имеют сильную сопряженную связь с указанием на ПвР в анамнезе. Наличие дисбиоза во влагалище после лечения (отсутствие эффекта) – сильную сопряженную связь и с ПвР и с СВ.

Таблица 61 – Результаты анализа сопряженности преждевременных родов (до 37 недели беременности) с факторами риска анамнеза и результатами лечения рецидивирующего ДВ

Факторы риска	χ^2	p	TK _{корр}	Характеристика связи
Анамнез				
ПвР	63,76	0,0001	0,751	Сильная
СВ	80,73	0,0001	0,488	Средняя
Рецидивирующий дисбиоз влагалища	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_{корр} – тетракорический КФЦ корреляции

Наличие рецидивирующего дисбиоза влагалища в анамнезе до наступления настоящей беременности и через 3 месяца после лечения оказалось также сильно сопряжено с СВ (Таблица 62), но не с ПвР.

Таблица 62 – Результаты анализа сопряженности самопроизвольного выкидыша (13–22 недели) с факторами риска анамнеза и настоящей беременности

Факторы риска	χ^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

Заслуживают внимания результаты анализа, касающиеся изменений ШМ по данным цитологического исследования. Так, установлено, что поражения эпителия LSIL и HSIL, свидетельствующие о персистенции ВПЧ, имеют сильную связь с СВ в сроках до 22 недели. Однако такой закономерности не выявлено для ПвР.

Вместе с тем сопряженная связь средней силы отмечена при наличии ASCUS. Это косвенно свидетельствует о реактивных изменениях эпителия ШМ на фоне воспалительной реакции, вызванной аэробной (возможно, и в сочетании с анаэробной) инфекцией, что подтверждается наличием связи ПР с рецидивом дисбиоза средней силы. Отсутствие эффекта от лечения рецидивирующего дисбиоза, а также рецидив ДВ (в том числе БВ, сочетанный с АВ) во время настоящей беременности были сильно связаны с самопроизвольным прерыванием беременности в сроки до 22 недель.

Полученные результаты свидетельствуют, что беременность, протекающая в условиях рецидивирующего течения нарушения биоценоза влагалища на фоне ВПЧ-инфекции, сопровождается высоким риском невынашивания и недонашивания беременности (21,6%). Сильная сопряженная связь обнаружена между ПвР и такими факторами риска, как ПвР в анамнезе и отсутствие эффекта от лечения дисбиоза. СВ имеют сильную сопряженную связь с ПвР в анамнезе, отсутствием эффекта от лечения дисбиоза, его рецидивирующим течением как в анамнезе, так и во время настоящей беременности, а также с наличием LSIL и HSIL во время настоящей беременности. Лечение рецидивирующего ДВ имеет положительное влияние на риск преждевременного завершения беременности, снижая его как в отношении ПвР, так и в отношении СВ.

С учетом значимости риска репродуктивных потерь отдельным вопросом, требовавшим своего решения, являлся поиск технологии выделения контингента риска преждевременного завершения беременности при наличии заболеваний ШМ и/или ВПЧ-инфекции. Для этого была разработана прогностическая Модель 3. В основу расчета легли взаимосвязи риска СВ и ПвР, ПВИ, рецидивов дисбиоза влагалища и клинико-анамнестических факторов, среди которых были определены три предиктора, позволивших построить уравнение: $P = 1 / (1 + e^{-z})$, где

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

где P – вероятность инфицирования ПВИ;

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

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

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

Пороговое значение логистической функции P определяли с помощью ROC-анализа (Рисунок 27).

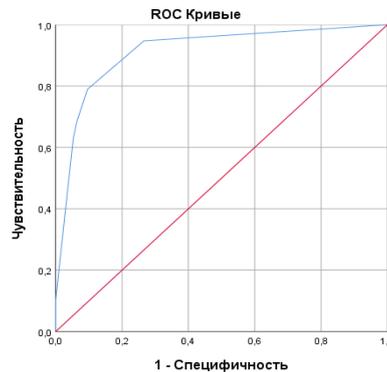


Рисунок 27 – ROC-кривая, характеризующая зависимость риска преждевременного завершения беременности от значения логистической функции P (Модель 3)

Полученная регрессионная Модель 3 была статистически значимой ($p < 0,001$). Согласно значению КФЦ детерминации Найджелкерка, она определяла 55,4% дисперсии вероятности риска преждевременного завершения беременности в когорте женщин с ПВИ. Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза риска преждевременного завершения беременности и значения логистической регрессионной функции, была равна $0,91 \pm 0,04$ (95% ДИ: 0,8-1,0).

Пороговое значение функции P в точке cut-off составило 0,212. Таким образом, полученные значения функции, равные или превышающие его, соответствовали наличию риска преждевременного завершения данной беременности. Чувствительность модели составила 78,9%, специфичность - 90,4%, диагностическая эффективность была равна 89,4%.

Обобщая данные этого этапа исследования, следует подчеркнуть, что клиническая эффективность лечения рецидивирующего дисбиоза влагалища у пациенток с ПВИ при использовании препаратов клиндамицин или комбинированного антибактериального средства и деквалиния хлорида с последующим применением пробиотика, содержащего ЛЛА, была сопоставима (соответственно 82,9% и 91,5%, $p=0,33$). У 26,8% женщин, не использовавших пробиотик, и у 74,5% пациенток, применявших его ($p < 0,001$), после лечения обнаружено присутствие *Lactobacillus spp.* в количестве более чем 10^8 ГЭ/мл.

У ВПЧ-положительных беременных выявлен высокий риск рецидивов дисбиоза влагалища после проведенного лечения, которые наблюдали у 39,0% в группе, получавших клиндамицин/комбинированное средство, и у 14,9%, применявших деквалиния хлорид и ЛЛА ($p=0,02$). При этом у первых риск рецидива был в 2,6 раза выше (ОШ=2,58, 95% ДИ: 1,17–5,69), а дисбиоз в большинстве наблюдений (62,6%) характеризовался присутствием во влагалище УПМ в различных сочетаниях, преимущественно анаэробных и аэробных. Частота выявления должного пула *Lactobacillus spp.* через 3 мес после лечения составила соответственно 51,2% и 83,0% ($p=0,004$).

Установлено, что на фоне восстановления нормоценоза после курса лечения наблюдается редукция эпителиальных изменений ASCUS. Изменения на ШМ категории LSIL не имеют динамики под влиянием лечения, и доля пациенток с такими изменениями фактически остается стабильным. При этом удельный вес пациенток с нормальной цитологической картиной составляет соответственно 82,9% и 80,1% ($p=0,98$).

Беременность, протекающая в условиях рецидивирующего нарушения биоценоза влагалища и ВПЧ-инфекции, сопровождается значимо большей частотой невынашивания и недонашивания (6,8% для СВ; 15,9% для ПвР; в контроле - 2,5% для СВ, ПвР в сроке до 37 нед в группе контроля не произошло). Сильная сопряженная связь обнаружена между ПвР, и такими факторами риска, как ПвР в анамнезе и отсутствие эффекта от лечения дисбиоза. СВ, в свою очередь, имеют сильную сопряженную связь с ПвР в анамнезе, отсутствием эффекта от

лечения дисбиоза, его рецидивирующим течением в анамнезе и во время настоящей беременности, которые можно рассматривать как факторы риска ее досрочного завершения. С учетом этих данных была построена прогностическая Модель 3, позволяющая рассчитать риск преждевременного завершения беременности в сроке 18-37 недель. Для построения логистического уравнения пошагово были отобраны три предиктора – наличие СВ в анамнезе, рецидивирующий дисбиоз влагалища в анамнезе (0 - отсутствие; 1 - наличие); дисбиоз во влагалище после лечения (отсутствие эффекта). При пороговом значении логистической функции $P \geq 0,212$ беременную следует относить к группе риска. Чувствительность модели составила 78,9%, специфичность - 90,4%, диагностическая эффективность - 89,4%.

Установлено, что лечение оказывает положительное влияние на риск преждевременного завершения беременности, который становится сопоставим с группой контроля (для ПР – ОР=7,38; 95% ДИ: 0,94-21,79, $p=0,06$; для СВ – ОР=2,35; 95% ДИ: 0,27-20,79, $p=0,74$), без статистически значимых различий в отношении применявшихся лекарственных средств (соответственно ОШ=1,78; 95% ДИ: 0,28-11,19, $p=0,88$ и ОШ=0,84; 95% ДИ: 0,26-2,65, $p=0,98$). Полученные результаты свидетельствуют, что коррекция дисбиоза должна иметь целью достижение и поддержание нормоценоза во влагалище.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты многочисленных исследований подтверждают важность регулярного обследования беременных и женщин, планирующих материнство. В этом аспекте РШМ стоит особняком, поскольку, помимо онкорисков [28], существенно изменяющихся в период гестации [341], нет сомнений в связи ВПЧ – основной причины РШМ – с неблагоприятными исходами беременности для матери и плода [109, 435].

Отчеты разных стран показали, что гинекологические осмотры во время беременности представляют собой хорошую возможность для скрининга РШМ, поскольку только 20% женщин проходят регулярный цитологический скрининг до наступления беременности. В таких странах, как Таиланд, Турция, Объединенные Арабские Эмираты, Индия организованные программы скрининга отсутствуют по социальным или религиозным причинам, и слишком мало возможностей для женщин пройти обследование до беременности. Однако страны с широким охватом программ скрининга, как правило, не проводят скрининг во время беременности.

Так, программа скрининга ШМ Национальной службы здравоохранения Соединенного Королевства Великобритании и Северной Ирландии не рекомендует проводить тесты Папаниколау во время беременности. Это связано с тем, что соответствующий цитологический анализ требует получения информативного материала со стороны эпителия ШМ, что может быть затруднено во время беременности и связано с кровотечением, а РШМ не лечится во время беременности. Таким образом, забор цитологического материала во время беременности рекомендуется в регионах, где отсутствуют программы скрининга, а также у женщин, ранее не проходивших цитологическое исследование.

Для женщин с аномальными клетками в мазках, полученными во время беременности, в некоторых руководствах указывается, что последующее цитологическое исследование и кольпоскопия после родов достаточны, если результаты не указывают на инвазивный рак [375]. Следует признать, что сегодня профилактика и ранняя диагностика предраковых заболеваний и РШМ у

беременных представляют собой острую проблему, далекую от своего решения [359, 402, 421]. Это подчеркивают авторы последнего метаанализа (2023), посвященного аспектам глобальной распространенности ВПЧ среди беременных женщин [4375]. Интегрировав результаты 144 исследований, включающих 189 наборов данных, они установили, что средняя распространенность положительного результата на ВПЧ из тканей ШМ в период гестации в мире оценивается как 30,38% (95% ДИ: 26,88%-33,99%). Соответственно, данные о частоте встречаемости ПВИ у беременных, полученные в настоящем исследовании (26,0%), практически соответствуют нижней границе этого 95% ДИ.

Цервикальный скрининг во время беременности может играть решающую роль в профилактике РШМ, что в настоящее время уже закреплено в актуальных версиях клинических рекомендаций МЗ РФ «Нормальная беременность» и «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки» [68, 69]. Однако на практике нельзя гарантировать, что он будет проведен в полном объеме, а в случае тщательного его выполнения – что не останется вероятность неверной трактовки результатов, маскировки состояния эпителия воспалительным процессом, низкой медицинской активности беременной и пр. Несмотря на большую доказательную базу целенаправленной вакцинации [261, 263], по целому ряду причин в России она еще не нашла широкого применения. Поэтому так важно иметь реальное представление об остроте и возможных путях целенаправленного решения проблемы, тем более значимой, что связь ВПЧ с неблагоприятными исходами беременности уже не нуждается в отдельных доказательствах, а постулирована обзорами и метаанализами последних лет [183, 199, 260, 4375].

В ходе настоящего исследования установлено, что встречаемость заболеваний ШМ с учетом визуального осмотра, оценки пробы с уксусной кислотой и результатов цитологического исследования в общей популяции беременных на примере региона г. Москвы составляет 30,3%. Среди них лидируют 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% [171].

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% [375]. В то же время установленная частота LSIL/HSIL оказалась значимо ниже в сравнении с данными индийских коллег, обнаруживших LSIL у 6,8% беременных, HSIL – у 6,0% [383]. 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* [166]. 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 [47, 51, 58, 166, 387].

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 [187]. Вместе с тем в литературе встречаются и более высокие показатели – так, индийские авторы указывают на наличие ПВИ у 40% беременных [281]. 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% [285]. В российских регионах сведения о распространенности ПВИ женского населения ПВИ имеются только среди небеременных, этот показатель варьирует от 9 до 50% [141].

Авторы метаанализа всемирной распространенности ПВИ среди беременных констатируют, что ее показатель заметно различается в зависимости от мест отбора проб и географического положения, а также от уровня развития страны. Самые высокие показатели наблюдаются в менее развитых странах, таких как страны африканского региона, в то время как страны Европейского и Восточного Средиземноморья демонстрируют самую низкую распространенность [4375].

Установленная в настоящем исследовании частота встречаемости ПВИ в популяции беременных - жительниц московского региона оказалась сопоставимой по сравнению с мировыми показателями и не противоречащей показателю среди небеременных женщин России.

Сравнительный анализ, проведенный в группах беременных, прошедших углубленное обследование в рамках настоящего исследования (когортное исследование), показал, что частота встречаемости заболеваний ШМ имеет четкую взаимосвязь с наличием ВПЧ-инфекции: у женщин с ПВИ она составила 89,4%, в то время как среди пациенток без ВПЧ этот показатель был в 10,5 раз ниже (8,5%, $p < 0,001$). Различалась и структура: на фоне ВПЧ среди болезней ШМ у беременных преобладали воспалительные (89,4%), интраэпителиальные поражения составили 10,6%, в том числе LSIL - 6,7%, HSIL - 3,9%. В группе пациенток без ВПЧ в структуре заболеваний ШМ абсолютно доминировали воспалительные болезни (99,4%, $p = 0,0002$), LSIL было выявлено только в одном наблюдении (0,7%, $p < 0,01$), а HSIL не было обнаружено вовсе ($p = 0,015$).

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. При концептуальном осмыслении, с учетом данных литературы и доказанных ранее взаимосвязей, полученные результаты позволяют констатировать, что современная популяция беременных с превентивных позиций представляет собой группу высокого риска репродуктивных потерь, ассоциированных с ВУИ, так или иначе ассоциированной с наличием заболеваний ШМ и/или ПВИ, что отражает точку зрения многих авторов [108, 132, 134, 143].

Обращает на себя внимание, что по данным углубленного (когортного) исследования пациенток при цитологическом исследовании у беременных с ПВИ значимо чаще встречалась воспалительная реакция тканей ШМ, которая клинически выявлена у 47,3% против 10,8% у неинфицированных ($p < 0,001$). Анализ взаимосвязи наличия воспаления и ПВИ выявил значимо более высокий

риск их сочетания по сравнению с беременными без ВПЧ (ОР=7,71; 95% ДИ: 4,25-14,0; $p < 0,001$). Отмечена также бóльшая частота выявления атипических изменений ШМ на фоне ВПЧ-инфекции по сравнению с ее отсутствием – LSIL соответственно 4,4% против 0,7% ($p=0,08$), HSIL соответственно – 1,7% ($p=0,14$). Риск наличия болезней ШМ у пациенток с ВПЧ по отношению к пациенткам без ВПЧ оказался выше в 10,5 раз (ОР=10,5; 95% ДИ: 9,06–12,18; $p < 0,0001$). Для LSIL/HSIL он оказался еще выше (ОР=17,58; 95% ДИ: 2,46–125,76; $p < 0,0001$) [16].

О связи персистенции ВПЧ и воспалительных заболеваний ШМ может свидетельствовать тот факт, что практически каждая участница исследования имела не менее двух инфекционных заболеваний в анамнезе [в среднем 2,8 (SD - 0,6)], вызванных различными видами возбудителей, среди которых чаще отмечали микоплазмы (44,1%) и анаэробную группу бактерий, характерную для БВ (41,7%). Значимо бóльшая 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 11,0%, $p=0,001$), хламидийная (43,0% против 19,2%, $p=0,002$) и микоплазменная инфекции (55,8% против 31,5%, $p=0,003$), 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 обнаружено ни ВПЧ, ни болезней ШМ. Беременные с ВПЧ+ (с болезнями ШМ и без них) по сравнению с ВПЧ-, посещали гинеколога реже, чем 1 раз в 3 года, при этом их максимальная доля была в группе пациенток с ВПЧ+ЗШМ (67,4%; ВПЧ без заболеваний ШМ - 46,9%, $p=0,008$). Это созвучно глобальной парадигме [346].

Показатели менархе, менструальной функции, возраста коитархе, семейного статуса, репродуктивного поведения не отличались между группами и от общепопуляционных, половина обследованных женщин уже имели детей. До наступления беременности 82,3% пациенток с заболеваниями ШМ и ПВИ использовали контрацепцию. Из них 29,1% практиковали прерванный половой акт

(2,0% в группе без заболеваний ШМ и ВПЧ, $p < 0,05$.) В то же время беременные изучаемой когорты значимо реже пользовались презервативами (соответственно 22,1% против 53,4%, $p < 0,05$).

На основании результатов многофакторного регрессионного анализа, позволившего оценить взаимосвязи болезней ШМ и позитивных результатов ВПЧ с демографическими, социальными и анамнестическими показателями обследованных женщин, выявлены факторы риска заболеваний ШМ. Наиболее значимыми у ВПЧ-инфицированных беременных оказались: коитархе до 19 лет ($OR=9,75$), более четырех половых партнеров за последние три года, отсутствие скрининга в анамнезе и возраст старше 35 лет (OR более 2), а также перенесенные БВ и аэробный вагинит (OR более 1,5).

Наиболее значимыми факторами риска верификации в период гестации ПВИ оказались: отсутствие регулярного скрининга ($OR=5,49$), внебрачные отношения ($OR=3,53$), более 4 половых партнеров за 3 года, БВ в анамнезе, коитархе ранее 19 лет и употребление алкоголя (OR более 2). Риск инфицирования ВПЧ был выше у незамужних/разведенных пациенток по сравнению с замужними ($OR=3,53$). Остальные факторы были менее значимыми (OR менее 2) [20].

В исследованиях других авторов обсуждаются факторы риска, связанные с РШМ, которые включали начало половой жизни в возрасте до 20 лет, отсутствие брака, поздний репродуктивный возраст при первой беременности [356]. Эти же авторы указывают также на курение, наличие двух и более половых партнеров на протяжении жизни, возраст коитархе менее 18 лет. Имеются также данные о повышении риска РШМ у женщин с низким социально-экономическим статусом, у перенесших ИППП и остроконечные кондиломы, употреблявших алкоголь, при наличии других половых партнеров у мужа, при паритете более 3, при коротком периоде грудного вскармливания, с ожирением, при отсутствии доступности медицинских услуг [307, 383]. Таким образом, в литературе широко обсуждается вопрос о факторах риска РШМ, но это не касается риска интраэпителиальных неоплазий, и практически отсутствует информация об эпидемиологических и клинических особенностях у беременных. В этом плане настоящее исследование

позволило получить принципиально новые сведения о факторах риска воспалительных и интраэпителиальных поражений ШМ, связанных с ВПЧ инфекцией у беременных.

Обнаружены также факторы, указывающие на низкий риск ЗШМ. Наиболее значимыми из них следует считать регулярный (не реже 1 раза в 2 года) на скрининг РШМ (ОР=0,48), а также возраст моложе 25 лет (ОР=0,45). Другие авторы отмечают, что раннее менархе и паритет имели обратную корреляцию с ПВИ, а число половых партнеров – прямую [286]. Риск выявления заболеваний ШМ и ВПЧ был ниже у пациенток при использовании презервативов (ОР=0,58), при коитархе в возрасте старше 18 лет (ОР=0,47) и при наличии одного полового партнера (ОР=0,49). Следует подчеркнуть, что при указанных факторах риск болезней ШМ и ПВИ снижался вдвое.

Исследование особенностей микробиоценоза влагалища показало, что у трети беременных, инфицированных ВПЧ, была снижена доля *Lactobacillus spp.* до менее 80% от общего объема биомассы влагалища (30,8%), у 36,8% – выявлена анаэробная флора, характерная для БВ, а у каждой четвертой (28,0%) выявляли *Candida spp.* и микроорганизмы аэробной группы (24,2%). Высокая частота воспалительных заболеваний ШМ при наличии большого количества разнообразной микрофлоры в вагинальном биотопе может свидетельствовать в пользу их патогенетической роли в формировании предраковых заболеваний ШМ.

Среди обследованных каждая третья женщина, помимо ВПЧ, была инфицирована микроорганизмами, характерными для БВ – *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Prevotella bivia*, *Mobiluncus spp.*, что согласуется с данными литературы, где указывается на более высокую встречаемость БВ у беременных – 50% (в общей популяции – 32%) [192]. Бóльшая частота БВ наблюдается среди беременных, инфицированных ВПЧ – 53,8% (против 15,4% – среди небеременных с ВПЧ, $p=0,007$). При этом частота БВ у небеременных с ВПЧ инфекцией выше по сравнению с ВПЧ-отрицательными женщинами (15,5% против 3,1% соответственно, $p=0,001$) [304]. Иными словами, у беременных женщин с ВПЧ-положительным статусом имеет место более высокий риск выявления БВ-

ассоциированных микроорганизмов, который в настоящем исследовании оказался в 3,4 раза выше при наличии ПВИ в сравнении с ее отсутствием (ОР=3,41; 95% ДИ: 2,07–5,61, $p < 0,0001$). Среди женщин с дисбиозом влагалища его рецидивирующее течение во время настоящей беременности на момент включения в исследование было отмечено у 48,4%.

При исследовании вагинального содержимого выявлено значимое снижение уровня лактобактерий у 30,8% обследованных, инфицированных ВПЧ (против 15,5% у пациенток без ВПЧ, $p=0,01$), а также показателя концентрации лактобактерий во влагалище [соответственно $Me=6,6$ (6,4–7,1) $lg/10^5$ клеток против $Me=9,6$ (6,0–0,2) $lg/10^5$ клеток, $p=0,05$]. Путем анализа с помощью логит-регрессионной модели было доказано, что ПВИ сопряжена со снижением концентрации лактобактерий в вагинальном содержимом ($\chi^2=6,0$; $p=0,014$, чувствительность - 89%, специфичность - 57%). Подобные данные ранее опубликовала группа южноафриканских ученых – только 26,4% обследованных ими имели микробиоту, в которой доминировали отдельные виды *Lactobacillus spp.* У большинства беременных (64,4%) выявляли разнообразную микрофлору, состоящую в основном из бактерий, ассоциированных с БВ. *Gardnerella*, *Sneathia* и *Atopobium* чаще обнаруживались у ВПЧ-инфицированных беременных по сравнению с беременными без ВПЧ [259], что совпадает с данными, полученными в этом исследовании [23].

Сравнение с результатами других авторов позволило выявить схожесть полученных нами данных. Так, работа Chen Y. et al. (2019) выявила возможный синергический эффект инфекции ВПЧ и беременности на микробный состав влагалища, который был более разнообразным, чем вне гестации. В некоторых исследованиях последних лет также сообщается, что изменения микробиома влагалища имеют тесную связь с инфекцией ВПЧ [169, 188, 233, 276] и прогрессированием CIN [201, 246, 393]. Согласно современной парадигме, у пациенток, инфицированных ВПЧ, при нарушении микробиоты влагалища интраэпителиальные поражения ШМ встречаются чаще по сравнению с пациентками без дисбиоза [298]. В то же время представляет интерес точка зрения

Romero-Morelos P. et al. (219) на *Atopobium vaginae* и *Gardnerella vaginalis* у пациенток с ВПЧ [423]. Высокая распространенность ВПЧ была обнаружена в образцах из обеих групп и 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, а также продолжения исследований для получения устойчивых сведений, имеющих адекватный уровень доказательности.

Однако в настоящем исследовании, напротив, выявлена достоверная взаимосвязь 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 при умеренной значимости показателей взаимосвязь риска LSIL/HSIL и концентрации *Atopobium vaginae* ($\chi^2=8,0$; $p=0,005$; чувствительность – 79%, специфичность – 64%). Эта находка согласуется с позицией авторов некоторых [317] и данными исследования ферментативной активности микроорганизмов, присутствие которых связывают с повышением риска развития CIN [185]. Результаты последнего подтвердили суммирование нарушений биотопа влагалища, влияния H_2O_2 , β -глюкуронидазы и нейраминидазы и определили их роль в развитии CIN, риск которой усиливается при инфицировании ВПЧ 16, дополненной аномалиями pH и лейкоцитарной эстеразы при CIN2/3. Кроме того, обнаружено, что *Gardnerella vaginalis* секретирует нейроминидазу, которая разлагает вагинальную слизь путем отщепления сиаловой кислоты от гликопротеинов, увеличивая риск CIN независимо от факта инфекции ВПЧ 16. При этом *Gardnerella* и *Prevotella* действуют синергично [185] и, возможно, в интересах ВПЧ [345].

В своей работе Long T. et al. (2021), которые обследовали 46 255 женщин с ASCUS, LSIL и HSIL, обнаружили, что 89% женщин с аномальными цитологическими картинами имели воспалительные процессы [381]. Они выявили корреляцию между воспалением и увеличением в 12 раз частоты цитологических

аномалий и повышение риска HSIL в 756 раз по сравнению с контролем (NILM).

Исследование взаимосвязей между вероятностью развития LSIL/HSIL и концентрациями *Candida spp.* и бактерий аэробной группы (*Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* и *Enterobacteriaceae*), проведенное в рамках настоящего исследования, не выявило никакой зависимости. Однако Plisko O. et al. (2021) считают, что частота АВ у женщин с ЗШМ по сравнению с отсутствием таковых значительно выше и составляет соответственно 13,6% против 5,9% [174]. При этом Li L. et al. (2019) определили, что риск CIN2+ выше при АВ по сравнению с БВ (ОШ = 3,2; 95% ДИ: 1,13–8,93; $p = 0,028$) [185]. 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 возрастает до 2,8 раз (ОШ=2,77; 95% ДИ: 1,77–4,34, $p < 0,001$).

Важным для практического врача, курирующего беременную, выводом является тот факт, что в рамках данного исследования не было обнаружено статистически значимых различий в микробных пейзажах влагалища и ЦК ($p < 0,05$). Это позволяет ориентироваться на результаты ПЦР-РВ, выполненном при заборе материала из верхнего бокового свода, подразумевая, что примерно такая же микрофлора заселяет и ЦК. Возможность избежать лишней целенаправленной травматизации гиперваскуляризированной ШМ в период гестации весьма привлекательна, ибо любая микротравма у беременной может повлечь целый ряд проблем – от психологических до реальных осложнений, что ВПЧ может [174|72].

В спектре вирусных типов у беременных, инфицированных ВПЧ, выявлены типы ВПЧ ВКР, среди которых преобладали 16 тип (24,7%) и 18 тип (19,2%), в меньшей степени – 31 и 51 типы (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 тип 16 в 17,5% образцов, тип 18 в 7,0% [113]. В отечественных исследованиях также чаще всего обнаружены 16, 18 типы, на втором и третьем месте, как правило, ВПЧ 31 и 56 типов [113]. Преимущественными типами вируса у беременных являются 16 (60,0%), сочетание 16 и 18 (83,0%) [76]. Эти типы ВПЧ заслуженно считают

наиболее онкогенными, они являются причиной РШМ и предраковых поражений ШМ в 70% наблюдений [161] и, возможно, причиной эндометрита [347].

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 и у каждой третьей она была высокой (34,1%) у каждой пятой – низкой (26,9%), средний количественный показатель вирусной нагрузки для всех типов составил 5,53 (SD 1,44) $\text{lg}/10^5$ клеток, при этом наибольшее среднее значение было выявлено именно для 16 типа (5,53 (SD 1,60) $\text{lg}/10^5$ клеток). Среди пациенток со средней и высокой вирусной нагрузкой максимальная доля была выявлена для группы ВПЧ ВКР А9 (16,31,33,35,52,58 типы) – 57,7% и 83,9% соответственно в отличие от низкой, обнаруженной у 30,6% с этими типами. Для ВПЧ 16 типа структура вирусной нагрузки была представлена следующим образом: низкая – 8,2%, средняя – 23,9%, высокая – 54,8% (расчет от общего числа пациенток с указанной вирусной нагрузкой соответственно с максимальным показателем. Это согласуется с данными отечественных исследователей, отмечавших высокую вирусную нагрузку в период гестации у 88,9% пациенток с ПВИ [74].

Согласно выводам ученых, сделанных на основе результатов проспективных клинических исследований, высокая вирусная нагрузка ВПЧ ВКР может способствовать прогрессированию CIN и служить маркером тяжелого поражения ШМ. Однако ученые наблюдали большой диапазон количественных значений вирусной нагрузки ВПЧ 16 - от нормы до степени CIN2 при цитологическом исследовании [331]. Авторы отмечают, что разные типы онкогенных ВПЧ характеризуются различными диапазонами вирусной нагрузки, что согласуется с результатами настоящего исследования. Другие исследователи отмечают отсутствие связи между численными значениями вирусной нагрузки ВПЧ 16 с элиминацией вируса, однако утверждая, что, если между двумя посещениями врача (6-12 мес.) произошло ее уменьшение более, чем на 2 порядка, то этот факт можно

рассматривать как предиктор высокой вероятности транзиторной инфекции [309]. В недавней работе китайских исследователей уровень вирусной нагрузки ВПЧ 16 значимо коррелировал с тяжестью интраэпителиальных поражений [279].

Сравнительно новыми являются работы, посвященные оценке уровней экспрессии белков-онкомаркеров Ki-67 и p16. Определение Ki-67 применяют для оценки интенсивности клеточной пролиферации и дифференцировки, определения выраженности роста определенных популяций опухолевых клеток [339]. Повышение уровня белка p16, как правило, совпадает с повышением экспрессии онкогенной мРНК ВПЧ E6/E7 [227, 275, 340]. Однако при ведении беременных с выявленной CIN применение этих маркеров еще не доступно, а сообщения в литературе о такой возможности единичны [231, 312]. В ходе настоящего исследования с помощью ИЦХ метода была проведена оценка интенсивности экспрессии Ki-67 и p16 у беременных женщин с ПВИ. Обнаружено, что у 39,1% ($p=0,02$) из них присутствовали онкомаркеры Ki-67 и p16. Соответственно, у 60,9% они отсутствовали. Полученные данные указывают на то, что при увеличении тяжести SIL увеличивается и доля пациенток с интенсивным окрашиванием цитопрепаратов на Ki-67/p16 с 20% – при NILM до 100% – при HSIL [15].

Результаты изучения экспрессии Ki-67/p16 продемонстрировали слабое окрашивание (1+), которое наблюдалось у 5 (21,7%) пациенток и положительное 2+ и 3+ – у 2 (8,8%, $p=0,05$) – по одному случаю при LSIL (25,0%) и HSIL (100%) соответственно, что созвучно сведениям исследований последних лет [178].

При нормальной цитологической картине (NILM) регистрировали 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 [178, 391]. Эти данные совпадают с указанием в литературе на частоту ложноотрицательных результатов, достигающую 27% [346]. Диагностические характеристики ИЦХ исследования по сравнению с гистологическим диагнозом имеют чувствительность до 95,2%, а специфичность - до 32,1% [314].

Необходимо отметить, что, чем выше была тяжесть поражения ШМ, тем выше была и доля пациенток с экспрессией Ki-67/p16 – средняя (2+) у 25,0% пациенток с LSIL и высокая (3+) – у 100% с HSIL. Другие исследователи, 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 вне беременности, тогда как в период гетации она оказалась низкой. По мнению авторов, данный факт может указывать на то, что беременность тормозит образование онкобелков-регуляторов клеточного цикла и препятствует канцерогенезу [214].

В настоящем исследовании была выявлена зависимость уровней Ki-67/p16 от типов ВПЧ и вирусной нагрузки. Так, для групп ДНК ВПЧ А9 (16, 31, 33, 35, 52, 58 типы) отмечена высокая вирусная нагрузка [6,13 (SD 1,71) lg/10⁵ кл.], которая наблюдалась при экспрессии онкомаркеров [p=0,01 против 4,1 (SD 0,32) lg/10⁵ кл.]. Вирусная нагрузка была ниже при отсутствии онкомаркеров и ДНК ВПЧ А7 (18, 39, 45, 59, 67 типы) – соответственно 5,46 (SD 1,47) против 2,8 (SD 0,32) lg/10⁵ кл. (p=0,001). Статистически значимая ассоциация количества ДНК ВПЧ А9 и экспрессии белков-онкомаркеров была подтверждена с помощью логит-регрессионной модели ($\chi^2=8,64$; p=0,003) с диагностическими корректными значениями чувствительности (100%) и специфичности (89%) [19].

Мнение ученых об усиленной экспрессии p16, напрямую связанной с активностью ВПЧ ВКР, совпадает с результатами настоящего исследования: в 10,0% образцов нормальных тканей ШМ обнаружено положительное окрашивание на p16, тогда как избыточная экспрессия этого белка наблюдалась в 90,0% образцов с CIN2-3 или РШМ [348]. Li Y.et al. (2019) считают, что сочетание двух оценок – вирусной нагрузки ДНК ВПЧ и интенсивности окрашивания Ki-67/p16 – может существенно повысить чувствительность диагностики и с большей вероятностью предсказать исход CIN2 у пациенток с инфекцией ВПЧ 16 и/или 58 типов [234]. Однако, из-за того, что все еще отсутствует определенность в отношении степени изменения экспрессии Ki-67/p16 и эволюции CIN во время беременности,

требуются дополнительные исследования для получения надежных данных, позволяющих интерпретировать выявленные феномены.

Сегодня ученые все чаще обращают внимание на то, что геном хозяина отвечает на инфекцию ВПЧ изменением экспрессии генов, контролирующих различные сигнальные пути [306, 363]. Проведенное исследование экспрессии генов *VEGF-A*, *TGF-b*, *BCL-2*, *BAG1* и *BAX* позволило получить результаты, свидетельствующие об изменении их экспрессии в ответ на присутствие некоторых типов ВПЧ у беременных. Так, для 16, 39 и 58 типов ВПЧ экспрессия гена *VEGF-A* была статистически значимо выше по сравнению с контролем и составляла более $5 \text{ Ig}/10^5$ 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 его экспрессия/регуляция может свидетельствовать о плохом прогнозе CIN, его возможной прогрессии и риска развития в дальнейшем РШМ [255, 364].

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) отмечается в 1,5-2 раза более высокий уровень экспрессии гена *TGF-b*, причем максимально этот феномен выражен для 16 типа (31,3 против $15,5 \text{ Ig}/10^5$ клеток в контроле, $p < 0,05$). *TGF-b* – трансформирующий фактор роста бета, он относится к группе цитокинов и контролирует пролиферацию и клеточную дифференцировку [397, 397]. Нарушение сигнального пути *TGF-β / Smad* связано дефектным ростом клеток, может способствовать прогрессированию дисплазии ШМ и нередко коррелирует с наличием злокачественного опухолевого образования. Smad – основной передатчик сигналов для рецепторов суперсемейства *TGF-β*, 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 прогрессии от HSIL до РШМ.

В настоящем исследовании для ВПЧ типов 16, 52 и 58 экспрессия *BCL-2* была в 2 раза выше контрольных значений при HSIL, в то время как при других ЗШМ она не отличалась от референсных. *BCL-2* – один из важных белков, который

блокирует программированную клеточную гибель [306]. Повышенная экспрессия *BCL-2* способствует индукции генетической нестабильности в диспластических эпителиальных клетках и развитию инвазивной карциномы. Экспрессия белка *BCL-2* в CIN3 значительно выше, чем в CIN1/2, однако никакой связи между экспрессией *BCL-2* и ВПЧ (в отличие от настоящего исследования) учеными не было определено [384].

Согласно полученным данным, для наибольшего количества ВПЧ типов (16, 31, 35, 58, 87) характерна сверхэкспрессия гена *BAG-1*, который, являясь многофункциональным белком, влияет на функции других клеточных белков, вступая с ними во взаимодействие. Он препятствует программируемой гибели клеток путем связывания с рецепторами факторов роста на поверхности клетки. *BAG-1* также связывается и модулирует функции *BCL-2* и белков теплового шока. Повышенная экспрессия *BAG-1* обнаружена в различных линиях опухолевых клеток и раковых тканях [390]. Экспрессию *BAG-1* у женщин с CIN изучали Hassumi-Fukasawa M.K. et al. (2012), которые обнаружили, что они значительно различаются между LSIL и HSIL ($p=0,014$) и между LSIL и инвазивными плоскоклеточными карциномами (SCC) ($p=0,014$). Авторы пришли к выводу, что определение экспрессии *BAG-1* может быть полезно для дифференциальной диагностики между LSIL и HSIL/SCC [257].

В настоящем исследовании получены схожие результаты – в образцах HSIL экспрессия *BAG-1* была в 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 соответственно, $p < 0,05$), 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*. В отличие от других генов, он действует как активатор апоптоза с помощью белка-супрессора опухолей p53. Повышение экспрессии гена *BAX* уменьшает риск онкологической трансформации [257], однако в нашем исследовании у обследованных пациенток его повышения не обнаружено. Показатели экспрессии этого гена соответствовали контрольным

значениям (при LSIL – $0,10 \text{ lg}/10^5$ кл, при HSIL – $0,08 \text{ lg}/10^5$ кл, в контроле – $0,99 \text{ lg}/10^5$ кл, $p > 0,05$). Следует также подчеркнуть, что при LSIL повышалась экспрессия только гена *VEGF-A*, тогда как при HSIL – всех генов, кроме *BAH*.

Таким образом, в присутствии некоторых типов ВПЧ ВКР выявлено повышение экспрессии генов, ответственных за пролиферацию и клеточную дифференцировку, а также за торможение апоптоза. Однако степень влияния каждого из них на процесс прогрессирования поражений ШМ остается неясной. Возможно, патогенетически значимо совокупность их эффектов. Дальнейшие исследования позволят прояснить молекулярные аспекты взаимосвязи между ВПЧ, экспрессией генов и прогрессированием SIL, точнее прогнозировать риск РШМ у беременных [25].

Выявлено, что при сочетании ВПЧ и ВПГ бактериальная картина биоценоза существенно не изменяется, выделение большинства ВПЧ высокого канцерогенного риска оказалось ниже, равно как и экспрессия генов *VEGFA* и *TGF-b*, а также *BCL-2*. Вместе с тем, значения последнего были выше по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

В литературе нет единого мнения относительно сосуществования вирусной микст-инфекции и биотопа влагалища и их влияния друг на друга. Например, изучение популяции женщин с ВИЧ показало, что ВПГ и БВ не являются предикторами данной инфекции [427]. В других работах указывается, что ВПГ 2 типа является важным фактором риска БВ, а фармакологическое подавление ВПГ-2 может снизить частоту возникновения БВ и клинических эффектов и осложнений, с ним связанных [253].

В ходе исследования было выявлено, что при сочетании ВПЧ и ВПГ бактериальная картина биоценоза изменяется незначительно, и судя по содержанию отдельных возбудителей инфекций, на фоне инфекции ВПГ имеет место лишь снижение УПМ, не влияющей на развитие дисбиоза. Содержание лактобактерий, факультативно-анаэробной и аэробной групп бактерий не различались в подгруппах с ВПГ и без него. Герпес-носительство было связано со снижением количественных значений вирусной нагрузки ВПЧ ВКР типов 31, 33,

39, 56 и 58. Таким образом, в присутствии вирусов герпеса выделение большинства ВПЧ ВКР оказалось ниже.

Совместное носительство ВПЧ и ВПГ в настоящем исследовании сопровождалось снижением экспрессии генов *VEGF-A*, *TGF-b*, в том числе по отношению к показателям у женщин без вирусов (контроль). В то же время на фоне ВПЧ ВКР 16, 33 типов зафиксировано повышение уровня экспрессии гена *TGF-b*. 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 сопровождалось снижением экспрессии гена *VEGF-A*, как в сравнении с пациентками только с ВПЧ, так и в сравнении с контролем. В то же время на уровень нормализованной экспрессии остальных изученных генов одновременное носительство вирусов ВПЧ и ВПГ влияния не оказывало.

Выполнение кольпоскопического исследования у беременных позволило выделить и описать [13] 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 цервикального канала, чаще характерная для первобеременных. Поражения ШМ, характерные для LSIL и HSIL, обычно имели те же признаки, что и у небеременных женщин [17].

С наибольшей частотой встречались кольпоскопические картины, характерные для воспалительных заболеваний ШМ (80,2%), что было значимо чаще по сравнению с ВПЧ-отрицательными (28,9%, $p < 0,0001$). Следует отметить, что выявляемость LSIL при цитологическом исследовании оказалась ниже, чем при кольпоскопии (соответственно 4,4% против 14,3%, $p = 0,002$), но оба метода были сопоставимы в отношении HSIL (соответственно 1,7% против 5,0%, $p = 0,14$). Это свидетельствует о гипердиагностике поражений ШМ преимущественно легкой степени при кольпоскопии ввиду трудностей интерпретации кольпоскопических картин у беременных из-за особенностей, обусловленных изменениями ШМ, связанных с гормональными влияниями в период гестации [13].

Выявлены и особенности, которые могут приводить к гипердиагностике интраэпителиальных поражений ШМ во время беременности. Это децидуоз ШМ, усиление метапластических процессов в области зоны стыка под влиянием кислой среды влагалища, воспалительная реакция, которые способствовали усилению реакции при проведении пробы с уксусной кислотой. Вместе с тем, повышение кровоснабжения ШМ и выделение значительного количества слизи, напротив, ослабляло выраженность ацетобелой реакции, и тяжелые поражения, особенно у первобеременных, порой визуально давали кольпоскопическую картину поражения легкой степени.

Беременность, являясь физиологическим состоянием, тем не менее, способствует изменению эмоционального фона женщины, что проявляется эмоциональной неустойчивостью, раздражительностью, повышенной чувствительностью, мнительностью и в частных случаях – неадекватной самооценкой [90, 95]. В литературе отмечается, что 71–95% ВПЧ-положительных женщин испытывают тревогу по поводу РШМ и нарушения фертильности в будущем [171, 239, 302, 305, 425].

В результате проведенного исследования, выявлено, что беременные женщины, которые дали положительный результат на ВПЧ, были значительно более тревожными, чем те женщины, у которых тест на ВПЧ оказался отрицательным. Исследование их психологических особенностей позволило выявить, что наличие ПВИ ассоциировано с двукратным, в сравнении с женщинами без ВПЧ, увеличением доли беременных с личностной тревожностью высокого уровня (соответственно 44,5% против 22,9%, $p < 0,001$), у них в 2,7 раз чаще выявляли ситуативную тревожность высокого уровня (соответственно 50,5% против 18,9%, $p < 0,001$). Показательно, что у первобеременных женщин, получивших положительный результат на ВПЧ, показатели личностной и ситуативной тревожности были значимо выше, чем у повторнобеременных (соответственно 74,6% против 27,6%, $p = 0,029$ и 55,2% против 35,6%, $p < 0,001$) [22].

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 беременности, обусловленное повышением тревоги и развитии дистресса, связанными, в первую очередь, с беспокойством, страхом возникновения РШМ (ОШ=2,15; 95% ДИ: 1,28-3,62, $p = 0,004$), а также с опасениями возможного неблагоприятного исхода беременности (ОШ=3,14; 95% ДИ: 1,94-5,08, $p < 0,001$), что совпадает с результатами других исследований [302].

Некоторые авторы утверждают, что стресс и повышенная тревожность могут 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 [400]. Другие отмечают, что высокая тревожность значительно способствует повышению риска невынашивания беременности (ОШ=1,91; 95% ДИ: 1,50–2,44) [425] и ПвР (ОШ=3,55; 95 % ДИ: 1,62-7,82) [181, 186].

Учитывая полученные результаты, беременные женщины с положительным ВПЧ-статусом и высокими показателями тревожности нуждаются в поддержке специалистов и целенаправленной коррекции психологического состояния [147].

Изучение катамнеза 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% изменения сохранялись после родов. Не наблюдалось прогрессии атипических изменений ШМ после родов, а также не выявлено тяжелых поражений ШМ (CIN3) по данным биопсии, произведенной после родов.

Проведенный анализ показал, что полная редукция поражений ШМ происходит только при LSIL и инфицировании преимущественно не-16 типами ВПЧ, при их элиминации после родов либо количественном снижении вирусной нагрузки ВПЧ 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 - до 5,5 (SD 0,40) $\lg / 10^5$ кл.

Сравнивая полученные результаты с данными публикаций других исследователей, можно отметить, что показатели редукции поражений ШМ в основном совпадают. Так, по сведениям Suchonska B.et al. (2020) регресс наблюдается у 47,1% обследованных пациенток [213]. Регресс LSIL, по данным разных авторов, варьирует в диапазоне от 7 до 90% в течение двух лет [229, 225, 319]. В других работах продемонстрировано, что общая частота регрессии HSIL достигала 70%, вне зависимости от способа родоразрешения [286, 340]. В этих исследованиях выявлена небольшая частота прогрессии поражений, чего не наблюдалось в настоящем исследовании.

Особую когорту пациенток с ПВИ сформировали 127 беременных, у которых выявлено рецидивирующее течение дисбиотических заболеваний, вызванных УПМ. Исследователи, изучающие взаимное влияние ВПЧ, дисбиоза и беременности, чаще прочих вопросов ставят следующий: может ли быть ВПЧ предиктором невынашивания или недонашивания беременности? Изучая влияние ПВИ на течение беременности, в настоящем исследовании внимание было сфокусировано именно на рисках невынашивания и недонашивания беременности.

Особое значение приобретала оценка микробиоты влагалища и выявление всего спектра условно-патогенных микроорганизмов. Было показано, что наличие онкогенных типов ВПЧ у беременных и рецидивов дисбиоза влагалища ассоциировано с повышением частоты преждевременного завершения беременности [24]. Так, суммарно в когорте 88 беременных с рецидивирующим дисбизом влагалища ПвР в сроках 22-36⁰⁻⁶ нед произошли у 15,9% и СВ до 22 недель беременности наблюдались у 5,7% (всего – 19,6%), тогда как в контрольной группе их было всего 2,5%. По глобальным оценкам, в мире частота ПвР составляет 11,1 на 100 живорождений [411], а поздние потери беременности между 12 и 22 нед – около 2-3% [325]. Таким образом, частота преждевременного завершения беременности в исследуемой когорте лишь несколько превышала общий популяционный уровень, тогда как авторы мета-анализа (18 РКИ, 23 242 пациентки) указывают, что БВ увеличивает риск досрочного родоразрешения более, чем в 2 раза [191].

У 30,1% обследованных нами беременных был обнаружен 16 тип ВПЧ, что выше по сравнению с беременными в общей популяции. Полученные результаты совпадают с данными исследования других авторов, в которых этот тип ВПЧ выявляли у 27% беременных [260, 355].

По данным микроскопии мазков и результатов исследования с помощью ПЦР-РВ (Фемофлор 16) в обеих группах анаэробные бактерии обнаружены в равных количествах (соответственно 35,9% и 34,0%, $p=0,96$). Сочетание анаэробов 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 беременных в сравниваемых группах, у которых во влагалищном отделяемом анаэробные бактерии сочетались с грибами: в III (1) группе – у 30,8%, в III (2) – у 10,6% ($p=0,04$). Таким образом, сочетанная инфекция присутствовала в обеих группах, ее частота составила соответственно 65,8% и 59,5% (в среднем в обеих группах – 62,6%). Сочетанные инфекции при дисбиозах влагалища у небеременных женщин с ВПЧ также составили большую долю – 57,4% [187].

Присутствие *Lactobacillus spp.* во влагалище влияет на состав микрофлоры и уменьшение их количества считается важным предиктором последующего развития БВ. До лечения у двух третей беременных в содержимом влагалища *Lactobacillus spp.* отсутствовали. По результатам цитологического исследования мазков ШМ отмечено наличие воспалительного типа у 35,9% и 34,0% пациенток соответствующих групп ($p=0,96$). Кого K.et al. (2017) также обращают внимание на то, что в присутствии ВПЧ у женщин в мазке по Папаниколау было значительно больше лейкоцитов, чем при его отсутствии [187].

Отмечается, что дисбиоз является фактором риска изменений эпителия ШМ при ПВИ [26, 187], что совпадает с полученными в настоящем исследовании результатами [16]. Так, эпителиальные изменения ASCUS встречались с частотой 12,8%, LSIL – у 11,6%, HSIL – у 1,1%. Для сравнения: из 11 906 беременных женщин с ВПЧ, но без указания на наличие сопутствующих инфекций, у 9,5% были обнаружены изменения ASCUS, у 1,9% – LSIL и у 0,6% – HSIL [258]. Имеются указания на то, что при доброкачественных изменениях эпителия ШМ наблюдается

высокая частота нарушений биоценоза влагалища – БВ выявляется у 44,6% пациенток, вагинит – у 26,8% [77].

Относительно влияния беременности на изменения ШМ, установлено, что гестация не влияет на частоту ASCUS и LSIL/HSIL [224] и не способствует прогрессированию интраэпителиальных поражений [291]. Тяжесть CIN связана с увеличением разнообразия условно-патогенных микроорганизмов и снижением доли *Lactobacillus spp.* или их отсутствием [201].

Обе схемы лечения – антибактериальное средство в III (1) группе и антисептик с последующим введением пробиотика в III (2) – дали положительный результат (клинически наблюдали исчезновение жалоб и нормализация объективных данных, фиксировали отсутствие УПМ в диагностически значимых титрах соответственно у 82,1% и 91,5% пациенток ($p=0,33$). Таким образом, было установлено, что эффективность применявшихся схем лечения сопоставима. Аналогичная частота излечения представлена в зарубежных публикациях – 78,4% и 81,5% соответственно [163].

У 25,6% женщин, не применявших пробиотическое средство, и у 74,5% пациенток, применявших его, *Lactobacillus spp.* присутствовали в количестве более чем 10^8 ГЭ/мл ($p < 0,0001$) [17]. Через 3 мес после лечения выполненный лабораторный контроль выявил у 38,5% пациенток присутствие анаэробно-аэробной флоры против 5,1% по сравнению с результатами непосредственно после лечения ($p=0,001$) в III (1) группе и соответственно у 14,9% против 2,1% ($p=0,07$) в III (2) группе ($p=0,03$).

С учетом клинической картины и лабораторных данных ситуация была оценена как рецидив, расчетный риск которого в III (1) группе был в 2,6 раза выше, чем в III (2) (ОШ=2,6; 95% ДИ: 1,17-5,69, $p=0,03$).

Обращает на себя внимание преобладание БВ, сочетанного с аэробными микроорганизмами (соответственно 20,5% и 8,5% пациенток, $p=0,19$). *Lactobacillus spp.* в количестве более 80% от ОБМ образца через 3 мес после лечения определяли у 51,3% и 83,0% пациенток ($p=0,004$) в соответствующих группах. В то же время *Candida albicans* в сравниваемых группах отсутствовали.

В литературе имеются многочисленные сведения, что рецидивы БВ небеременных (без указания на ВПЧ) в течение 3 месяцев возникают у 15-30% пациенток [432], что, с учетом полученных результатов говорит о том, что у беременных женщин частота рецидивов дисбиоза сопоставима после лечения антибиотиком и может быть уменьшена при использовании в схемах лечения антисептиком в комбинации с пробиотиком [12].

После проведенного курса лечения и исчезновения воспалительной реакции наблюдалась также редукция эпителиальных изменений неясного значения, при этом удельный вес пациенток с ASCUS в группе III (1) составил соответственно 4,9% против 12,2% до лечения и в III (2) – 4,3% против 12,8%, при этом статистически значимых различий между группами не обнаруживали ($p = 0,71$).

Количество пациенток с LSIL не изменилось ни непосредственно после лечения, ни через 3 мес, и оставалось стабильным (соответственно 9,8% и 10,6%, $p = 0,77$). В одном случае произошла редукция HSIL у пациентки III (2) группы.

Частота выздоровления после проведенного курса лечения в обеих группах была сопоставима, однако рецидивы дисбиоза в группе у женщин, получивших только антимикробный препарат, наблюдались в два раза чаще. Между тем в структуре микробного пейзажа преобладали микроорганизмы, ассоциированные с БВ, в сочетании с присутствием аэробных УПМ.

Доминирование лактобактерий в микробиоте влагалища рассматривали как критерий снижения риска возникновения рецидива заболевания при назначении повторного обследования после лечения с целью мониторинга его эффективности.

Успешность двухэтапной терапии при рецидивирующей дисбиозе влагалища была продемонстрирована в отечественных исследованиях БИОС [46] и БИОС 2, охвативших небеременных женщин [122]. Показательны также итоги зарубежных исследований, представленных в мета-анализе, в которых для восстановления микробиоценоза влагалища использовали пробиотики [250]. Эффективность комбинированных схем лечения у беременных женщин с ВПЧ-инфекцией ранее целенаправленно не изучалась.

Сильная сопряженная связь была обнаружена между ПР и такими факторами риска, как ПвР в анамнезе [$\chi^2=63,76$, $p=0,0001$, $TK_{\text{корр}} = 0,751$] и отсутствие эффекта от лечения дисбиоза [$\chi^2=118,79$, $p=0,0001$, $TK_{\text{корр}} = 0,725$]. Установлено, что СВ имеют сильную сопряженную связь с ПвР в анамнезе [$\chi^2=4,74$, $p=0,03$, $VK = 0,658$], с отсутствием эффекта от лечения дисбиоза [$\chi^2=31,17$, $p=0,0001$, $VK=0,525$], его рецидивирующим течением, как в анамнезе [$\chi^2=29,54$, $p=0,0001$, $VK=0,511$], так и во время настоящей беременности [$\chi^2=27,22$, $p=0,0001$, $VK=0,525$], а также с наличием LSIL и HSIL до наступления данной беременности [$\chi^2=31,44$, $p=0,0001$, $VK=0,528$].

Подобное воздействие ВПЧ описано в систематическом обзоре Niyibizi J.et al. (2017), где представлены данные экспериментальных исследований на беременных животных, показавшие, что ВПЧ может реплицироваться в трофобластах. Это приводит к ингибированию образования бластоцисты, неудачной или субоптимальной имплантации трофобластических клеток в эндометрий и апоптозу эмбриональных клеток [392].

Метаанализ позволил сделать вывод, что ни один режим приема антибиотиков не предотвращает ПвР ранее 37 нед у женщин с симптоматическим или бессимптомным БВ (ОР=0,88; 95% ДИ: 0,71-1,09), но терапия последнего значительно уменьшает риск СВ (ОР=0,20; 95% ДИ: 0,05-0,76) [198]. Положение об отсутствии эффекта терапии дисбиоза влагалища на продолжительность гестации в настоящем исследовании не нашло своего подтверждения. Так, СВ до 22 недель беременности был зафиксирован соответственно у 7,3% и 4,3% женщин групп III (1) и III (2) ($p=0,88$, в контроле – 2,5%). То есть значимого различия в зависимости от полученного вида лечения рецидивирующего дисбиоза влагалища установлено не было, оно отсутствовало также и при сравнении с контролем (соответственно $p=0,70$ и $p=0,57$). Сравнение риска СВ с контролем в обеих группах III (1) и III (2) свидетельствует об их сопоставимости после лечения (ОШ=2,27; 95% ДИ: 0,27-18,83, $p=0,74$), что свидетельствует о положительном влиянии коррекции рецидивирующего дисбиоза влагалища на риск СВ. Структура ПвР по срокам завершения настоящей беременности была сопоставима между группами III (1) и

III (2). Суммарно в когорте 88 беременных ПвР в сроках 22-36⁰⁻⁶ нед произошли у 15,9%. Риск ПвР суммарно в обеих группах по сравнению с контролем также оказался сопоставим (OR=7,38; 95% ДИ: 0,94–21,79, $p = 0,06$) после проведенного лечения, что свидетельствует о положительном влиянии лечения рецидивирующего дисбиоза влагалища на риск ПвР.

Полученные нами 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 проводили лечение клиндамицином и сообщили о статистически значимом снижении ПвР при лечении БВ по сравнению с контролем (плацебо) – соответственно 4,0% против 10,0% ($p < 0,03$) и 5,3 против 15,8% с разницей 10,4% (95% ДИ: 5,0–15,8, $p = 0,0003$) [377].

На основании результатов проведенного исследования была сформулирована клинико-патогенетическая концепция рисков, ассоциированных с заболеваниями ШМ и ВПЧ-инфекцией у беременных, разработаны математические регрессионные модели прогноза доказанных рисков: Модель 1 – для прогноза наличия риска верификации ПВИ в период гестации, Модель 2 – для выделения контингента риска обнаружения аномальных цитологических картин и Модель 3 – прогноз риска преждевременного завершения беременности на фоне персистенции ПВИ. С использованием предложенных моделей был разработан алгоритм ведения беременных с учетом рисков, ассоциированных с заболеваниями ШМ и ВПЧ-инфекцией (Рисунок 28).

Предложенная модификация рутинной тактики ведения беременных основана на полученных в ходе исследования данных о влиянии ВПЧ-инфекции на частоту и структуру заболеваний ШМ, большинство из которых – воспалительные, а также на подтвержденную ассоциацию ПВИ, развития и рецидивов дисбиоза влагалища, включая вагинальные инфекции, что требует комплексной диагностики болезней ШМ, включая CIN, мониторинга нарушений микробиоценоза влагалища, оценки риска СВ и ПвР. Возможность стратификации беременных по наличию риска обнаружения ВПЧ-инфекции, аномальных цитологических картин и

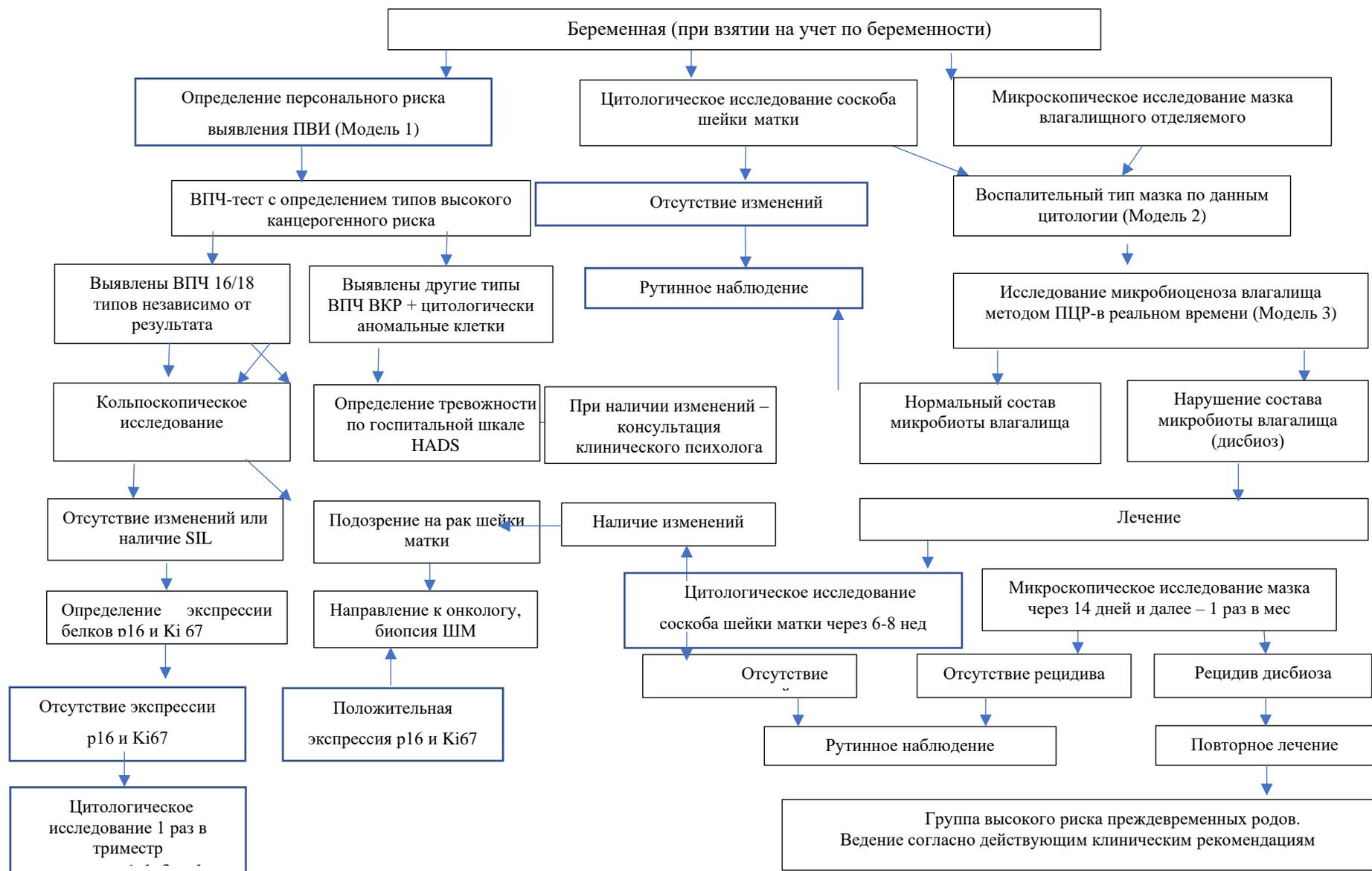


Рисунок 28 — Алгоритм ведения беременных с учетом рисков, ассоциированных с заболеваниями шейки матки и ВПЧ-инфекцией

преждевременного завершения данной беременности способствует клинко-патогенетическому обоснованию персонализации тактики ведения в целях минимизации персонального риска, способствуя тем самым повышению эффективности диагностики и терапии заболеваний ШМ в период гестации, а также улучшению ее исходов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

Наличие персистирующей ПВИ, о которой женщина может даже не знать к моменту зачатия, несет в себе многократно потенцированный риск, который взаимосвязан и взаимообусловлен наличием других болезней ШМ. Риск, ассоциированный с ВПЧ, в период гестации интегрируется за счет нарушения адаптации к закономерным изменениям гормонально-иммунного баланса в интересах плода, включая напряженность локального иммунитета во влагалище и цервикальном канале, благодаря чему ВПЧ рушит «защитный барьер» вагинальной микробиоты в интересах других возбудителей. Вместе с тем вирус может создать прямую угрозу эмбриону, трофобласту и плаценте, и, наконец, надежно маскируясь за физиологическими изменениями в тканях ШМ, начавшей свой путь к трансформации в связи с предстоящими родами, ищет возможность реализовать свой шанс на интраэпителиальное поражение тканей ШМ.

Алгоритм ведения беременных должен быть направлен на минимизацию управляемых рисков, таких как несвоевременная верификация ПВИ и интраэпителиальных поражений, ликвидация воспаления, неэффективная коррекция дисбиоза влагалища и поддержание нормоценоза, а также рутинное ведение беременности при наличии предпосылок к ее преждевременному завершению [11].

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

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

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

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

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

5. Наличие ВПЧ высокого канцерогенного риска и снижение уровня лактобактерий сопряжены с рецидивирующим течением дисбиоза влагалища у 48,4% беременных. Специфичность действия ВПЧ и анаэробной флоры на эпителий шейки матки подтверждается значимой ассоциацией между наличием LSIL/HSIL и концентрацией *Gardnerella vaginalis* и БВ-ассоциированными бактериями в вагинальном содержимом ($\chi^2=25,2$; $p < 0,001$; чувствительность – 92%, специфичность – 90%), а также зависит от концентрации *Atopobium vaginae* ($\chi^2=8,0$; $p=0,005$; чувствительность – 79%, специфичность – 64%). При концентрации *Lactobacillus spp.* ниже 5,4 lg / 105 клеток вероятность развития LSIL/HSIL увеличивается до 80% ($\chi^2=8,0$; $p=0,005$, чувствительность – 65%, специфичность – 69%).

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

7. Онкомаркеры пролиферативной активности опухоли (Ki-67) и белок ингибитор циклин-зависимых киназ (p16/ink4a) выявляются у 60,9% беременных, инфицированных ВПЧ высокого канцерогенного риска. При этом средняя (2+)

интенсивность экспрессии Ki-67/p16/ink4a обнаруживается у 25% пациенток с LSIL, в то время как у всех беременных с HSIL (100%) она максимальна (3+). Имеет место значимая ассоциация между вирусной нагрузкой группы ВПЧ А9 (16, 31, 33, 35, 52, 58 типы) и белками-онкомаркерами Ki-67/p16 у пациенток с LSIL/HSIL ($\chi^2=8,64$; $p=0,003$; чувствительность – 100%, специфичность – 89%).

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

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

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

11. У беременных с ВПЧ-инфекцией, в сравнении с беременными без ВПЧ, в 2,7 раза чаще (ОШ=2,69; 95% ДИ: 1,66-4,35, $p < 0,001$) выявляется личностная тревожность высокого уровня (соответственно 44,5% против 22,9%), и в 4,4 раза чаще (ОШ=4,39; 95% ДИ: 2,65-7,25, $p < 0,001$) – ситуативная тревожность высокого уровня (соответственно 50,5% против 18,9%). При этом соответствующие

показатели значимо выше среди первобеременных с ВПЧ-инфекцией (74,6% и 55,2% против 27,6% и 35,6% у повторобеременных, $p = 0,029$). Психологическая реакция пациенток на информацию о наличии папилломавирусной инфекции связана как со страхом развития рака шейки матки (ОШ=2,15; 95% ДИ: 1,28–3,62, $p = 0,004$), так и опасений относительно неблагоприятного исхода беременности (ОШ=3,14; 95% ДИ: 1,94–5,08, $p < 0,001$).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

С практической точки зрения целесообразно использовать в качестве наглядного пособия кольпоскопический атлас.

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

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

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

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

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

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АВ – аэробный вагинит
- БВ – бактериальный вагиноз
- ВПЧ – вирус папилломы человека
- ВПГ – вирус простого герпеса
- ВКР – высокий канцерогенный риск
- ВУИ – внутриутробная инфекция
- ДВ – дисбиоз влагалища
- ДИ – доверительный интервал
- ЗТ – зона трансформации
- ИППП – инфекции, передаваемые половым путем
- КВВ – кандидозный вульвовагинит
- ОБМ – общая бактериальная масса
- ОР – относительный риск
- ОШ – отношение шансов
- ПАП-тест – мазок по Papanicolaou
- ПВИ – папилломавирусная инфекция
- ПвР – преждевременные роды
- ПИОВ – преждевременное излитие околоплодных вод
- ПН – плацентарная недостаточность
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- РШМ – рак шейки матки
- СВ – самопроизвольный выкидыш
- ШМ – шейка матки
- AGC – атипические железистые клетки
- ASCUS – клетки эпителия неопределенного значения
- BAG-1 – мембранный белок, регулятор (блокатор) апоптоза
- BCL-2 – белок В-клеточной лимфомы-2, регулятор (подавление) апоптоза
- BAX – BCL-2-ассоциированный X белок, регулятор (активатор) апоптоза

CIN – цервикальная интраэпителиальная неоплазия

HSIL – интраэпителиальное поражение высокой степени

Ki-67 – ядерный белок, связанный с клеточной пролиферацией

LSIL – интраэпителиальное поражение низкой степени

p16 – p16ink4a – белок, замедляющий деление клеток, супрессор опухоли

p53 – белок p53, транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл

TGF- β – трансформирующий фактор роста бета, белок, контролирующий пролиферацию и клеточную дифференцировку

NILM – отрицательный результат по интраэпителиальному поражению или злокачественному новообразованию

VEGF-A – эндотелиальный фактор роста сосудов A, контролирующий пролиферацию и клеточную дифференцировку

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абакарова, П.Р. Значение скрининга в диагностике предрака и рака шейки матки / П.Р. Абакарова, Э.Р. Довлетханова, Е.А. Межевитинова // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 23. – С. 6-9.
2. Абдрахманов, А.Р. Роль микоплазменной инфекции в формировании характера и структуры воспалительных заболеваний репродуктивной системы / А.Р. Абдрахманов, А.С. Петрова, З.Р. Садыкова // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19, № 9. – С. 15-18.
3. Абрамашвили, Ю.Г. Результаты опроса пациенток женской консультации с заключением кольпоскопии шейки матки «хронический цервицит, зона трансформации I типа» / Ю.Г. Абрамашвили, Н.В. Мингалева, Н.С. Метелева // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2014. – № 6 (59). – С. 13-19.
4. Акушерство. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Э.К. Айламазяна, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015 – 608 с.
5. Аминодова, И.П. Рецидивирующая дисплазия шейки матки: факторы риска, коррекция лечебной тактики, реабилитация / И.П. Аминодова, Л.В. Посисеева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – Т. 17, № 6. – С. 67-72.
6. Амирова, Х.Д. Состояние шейки матки у женщин репродуктивного возраста с гиперпластическими процессами эндо- и миометрия / Х.Д. Амирова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. 65, Спецвыпуск. – С. 32-33.
7. Анализ результатов скрининга и лечения патологии шейки матки / А.И. Шибанова, М.Р. Кайрбаев, Б.Т. Кусаинова [и соавт.] // Новости клинической цитологии России. – 2015. – Т. 19, № 3-4. – С. 23-26.
8. Анализ течения беременности и родов после лечения различных форм ВПЧ-ассоциированной цервикальной патологии / Т.С. Качалина, О.В. Качалина, Г.А. Вахабова, М.С. Зиновьева // Медицинский альманах. – 2017. – № 6 (51). – С. 36-39.

9. Андреева, М.В. Хронический цервицит. Группы риска / М.В. Андреева, К.И. Захарова // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 4. – С. 22-24.
10. Аполихина, И.А. Неспецифические цервициты, вагиниты / И.А. Аполихина, З.Н. Эфендиева // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 9. – С. 11-12.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Бебнева, Т.Н. Заболевания шейки матки у беременных женщин. Социально-демографические и клиничко-анамнестические факторы риска / Т.Н. Бебнева, Г.Б. Дикке // Медицинский совет. – 2020. – № 13. – С. 131–136.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.).

19. 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.

20. 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.

21. 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.

22. Бебнева, Т.Н. Психосоциальное состояние беременных женщин, инфицированных вирусом папилломы человека / Т.Н. Бебнева // Акушерство и гинекология. — 2019. — № 10. — С. 157–161.

23. 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.

24. 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.

25. 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.

26. Берлев, И.В. Значение оценки нарушений биоценоза влагалища в аспекте диагностики и лечения преинвазивных неоплазий шейки матки / И.В. Берлев, Е.В. Бахидзе, П.А. Архангельская // Журнал акушерства и женских болезней. — 2015. —

Т. 64, № 5. – С. 16-21.

27. Бокач, О.М. Оптимизация диагностики плоскоклеточных интраэпителиальных неоплазий шейки матки у женщин с хроническим цервицитом / О.М. Бокач, Д.А. Ниаури // Исследования и практика в медицине. – 2018. – Т. 5. - № 1. – С. 22.

28. Болатбекова, Р.О. Стратегия первичной профилактики рака шейки матки / Р.О. Болатбекова // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2016. – № 4. – С. 423-427.

29. Болгова, А.С. Цитологические особенности цилиндрического эпителия шейки матки в норме и при доброкачественных процессах / А.С. Болгова, О.И. Алексеенко, Т. Н. Туганова // Новости клинической цитологии России. – 2014. – Т. 18, № 3-4. – С.15-18.

30. Бондаренко, Г.М. Клинико-эпидемиологическая и иммунопатогенетическая характеристика урогенитального микоплазмоза и оптимизация методов санации микоплазменной инфекции / Г.М. Бондаренко, Т.В. Федорович // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2018. – № 1-4. – С. 19-24.

31. Боровиков, В.П. Популярное введение в современный анализ данных в системе Statistica / В.П. Боровиков. – 2013. – 233 с.

32. Боровкова, Е.И. Сравнительная эффективность влагалищного и ректального применения цитокинотерапии у беременных с дисплазией шейки матки / Е.И. Боровкова, С.А. Залеская, И.В. Степанянц // РМЖ. Мать и дитя. – 2019. – Т. 2, № 3. – С. 173-176.

33. Бошян, Р.О. Оценка уровней антимикробных пептидов в крови у женщин репродуктивного возраста с воспалительными заболеваниями органов малого таза в зависимости от состава микрофлоры урогенитального тракта / Р.О. Бошян, В.А. Батурин // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, № 6. – С. 18-22.

34. Брико, Н.И. Необходимость контроля ВПЧ-ассоциированных заболеваний / Н.И. Брико, П.Д. Лопухов // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2017. – Т. 16, № 2 (93). – С. 10-15.

35. Брико, Н.И. Панельная междисциплинарная дискуссия ведущих экспертов Российской Федерации о вакцинации против папилломавирусной инфекции / Н.И. Брико, П.Д. Лопухов // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2017. – № 4. – С. 78-83.

36. Вагиниты и цервициты: выбор эффективного метода терапии (обзор литературы) / Н.М. Назарова, М.Е. Некрасова, Э.Р. Довлетханова, П.Р. Абакарова // Медицинский совет. – 2020. – № 3. – С. 17-23.

37. Ведение беременности и родов у пациенток с онкологическими заболеваниями / И. В. Игнатко, В. А. Лебедев, Е. О. Акопова [и соавт.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 54-63.

38. Везирова, М. А. Особенности репродуктивного статуса и сексуального поведения женщин с папилломавирусной инфекцией / М.А. Везирова, Л.В. Иванова, А.А. Шмидт // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2013. – № 4 (44). – С. 147-150.

39. Вирус папилломы человека (аногенитальные бородавки) у беременных — оценка эффективности терапии / С.В. Ключарева, Е.А. Белова, О.С. Нечаева [и соавт.] // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Охрана здоровья матери и ребенка. Международная научно-практическая конференция. - СПб., 2020. – С. 148-149.

40. Влияние папилломавирусной инфекции матери на состояние здоровья новорожденного / И.И. Бочарова, Н.В. Зароченцева, В.А. Власова [и соавт.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. – Т. 20, № 4. – С. 82-87.

41. Вторичная профилактика рака шейки матки / С.И. Роговская, Н.Ю. Полонская, А.Ж. Гайдарова, М.И. Манжосова // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2016. – № 1 (15). – С. 70-76.

42. Генитальная инфекция у женщин при спонтанных своевременных и преждевременных родах / В.Ф. Долгушина, И.В. Курносенко, М.В. Асташкина [и соавт.] // Уральский медицинский журнал. – 2018. – № 13 (168). – С. 78-82.

43. Горобцова, В.В. Рак шейки матки: актуальность проблемы, принципы лечения / В. В. Горобцова, А. А. Ковалев // Главный врач Юга России. – 2016. – №1 (48). – С. 63-66.

44. Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС). <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>.

45. Гудзь, О.В. ВПЧ-инфекция шейки матки: перспективы комплексного лечения / О. В. Гудзь, И. К. Камилова, О. П. Миклин // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16, № 2. – С. 99-103.

46. Двухэтапная терапия вагинальных инфекций / В.Е. Радзинский, И.М. Ордянец, Э.С. Четвертакова, О.А. Мисуно // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 5. – С. 90–93.

47. Дикке, Г.Б. Превентивные стратегии в снижении заболеваемости раком шейки матки: «полумеры» или новые подходы / Г.Б. Дикке // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 8. – С. 16-23.

48. Дикке, Г.Б. Применение иммуномодуляторов в комплексной терапии инфекций нижнего отдела урогенитального тракта у женщин / Г.Б. Дикке, В.В. Остроменский // Гинекология. – 2019. – Т. 21, № 1. – С. 69-74.

49. Доброхотова, Ю.Э. Цервицит у беременных: комплексный подход к диагностике и терапии / Ю.Э. Доброхотова, Е.И. Боровкова, С.А.Залесская // Consilium Medicum. – 2018. – Т. 20, № 6. – С. 31-36.

50. Довлетханова, Э.Р. Дисбиоз влагалища как кофактор развития воспалительных заболеваний гениталий / Э.Р. Довлетханова // Эффективная фармакотерапия. – 2017. – № 44. – С.20-24.

51. Дубровина, С.О. Первичная и вторичная профилактика рака шейки матки (по материалам рекомендаций американского общества клинической онкологии, март 2017) / С. О. Дубровина // ConsiliumMedicum. – 2017. – Т. 19, № 6. – С. 66-71.

52. Ельчанинова, Т.И. Цитологическая диагностика фоновых и предопухолевых процессов эпителия шейки матки у женщин репродуктивного возраста / Т. И. Ельчанинова // Семейная медицина. – 2015. – Т. 62, № 6 (62). – С. 150.

53. Заболевания нижних отделов гениталий, ассоциированные с папилломавирусной инфекцией: радикальное лечение или иммунотерапия? / Г.Р. Байрамова, И.И. Баранов, К.Н. Арсланян [и соавт.] // Акушерство и

гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2017. – № 4 (18). – С. 13-19.

54. Заболевания шейки матки при беременности и современные методы их диагностики (обзор литературы) / Д.А. Атабиева, Т.В. Пикуза, Р.А. Чилова [и соавт.] // Вестник современной клинической медицины. – 2016. – Т. 9, № 4. – С. 72-83.

55. Заболевания шейки матки у беременных / С. А. Леваков, Т.В. Овсянникова, Н.А. Шешукова, И.А. Куликов // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2014. – № 2 (4). – С. 78-82.

56. Зароченцева, Н.В. Беременность: трудности шейки матки. Шейка матки у беременных: картина в норме и при заболеваниях / Н.В. Зароченцева // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2014. – № 18. – С. 46-52.

57. Зароченцева, Н.В. Инновационные возможности кольпоскопии в диагностике предраковых заболеваний шейки матки у женщин репродуктивного возраста / Н.В. Зароченцева, Л.К. Джиджихия // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2018. – № 1 (19). – С. 77-89.

58. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России, 2020. – 252 с.

59. Значение белков L1 вируса папилломы человека и NUMA1 в прогнозе цервикальной интраэпителиальной неоплазии, ассоциированной с вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска / В.А. Ершов, А.С. Лисянская, Е.А. Ронжина, Е.Р. Рахминова // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 11. – С. 63-68.

60. Значение хронического цервицита и нарушений биоценоза влагалища в этиопатогенезе невынашивания беременности бактериальной этиологии / Е.И. Новиков, С.В. Винникова, А.И. Коптелова [и соавт.] // Известия Российской Военно-медицинской академии. – 2021. – Т. 40, № 1-2. – С. 119-132.

61. Индивидуальная тактика лечения рака шейки матки при беременности /

Т. Хекинг, А. Абрамян, К. Домрёзе [и соавт.] // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2017. – № 15. – С. 22-31.

62. Интегративная и эписомальная формы генотипа 16 вируса папилломы человека при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях и раке шейки матки / М.К. Ибрагимова, М.М. Цыганов, И.В. Карабут [и соавт.] // Вопросы вирусологии. – 2016. – Т. 61, № 6. – С. 270-274.

63. Инфекционная патология влагалища и шейки матки у женщин со спонтанными преждевременными родами / В.Ф. Долгушина, И.В. Курносенко, М.В. Асташкина, Т.В. Надвигова // Уральский медицинский журнал. – 2017. – № 1 (145). – С.62-64.

64. К вопросу о патогенезе, диагностике и лечении вирус-ассоциированной патологии шейки матки / И.А. Косенко, Г.В. Костевич, Т.П. Артемьева [и соавт.] // Медицинские новости. – 2016. – № 2 (257). – С. 17-21.

65. К вопросу об улучшении исходов лечения хронического цервицита / И.В. Савельева, И.Б. Полянская, Е.Г. Галянская [и соавт.] // Медицинский совет. – 2018. – № 13. – С. 104-108.

66. Качественные и количественные характеристики папилломавирусной инфекции у женщин с воспалительными и неопластическими процессами шейки матки / Л.Д. Андосова, К.Н. Конторщикова, К.А. Шахова [и соавт.] // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2019. – № 6. – С. 80-86.

67. Кедрова, А.Г. Онкологические заболевания у беременных. Современная тактика и основные трудности / А.Г. Кедрова, С.А. Леваков // Клиническая практика. – 2014. – № 3 (10). – С. 43-50.

68. Клинические рекомендации «Нормальная беременность», 2020. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/288_2

69. Клинические рекомендации «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки», 2020. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/597_1.

70. Коган, Я.Э. Кольпоскопические изменения шейки матки при беременности / Я.Э. Коган, А.А. Гафарова // Практическая медицина. – 2017. – № 7

(108). – С. 18-21.

71. Кольпоскопия как экспертный метод диагностики патологии шейки матки / И.О. Ульянова, Т.А. Макаренко, Д.Е. Никифорова, М.Я. Домрачева // Сибирское медицинское обозрение. – 2016. – № 6 (102). – С. 99-106.

72. Комплексная оценка состояния шейки матки женщин репродуктивного возраста с сопутствующей гинекологической патологией / Э.Х. Хушвахтова, А.Б. Мирзоева, Х.А. Амирова [и соавт.] // Здоровоохранение Таджикистана. – 2019. – № 3. – С. 46-51.

73. Комплексный подход к лечению вирусиндуцированного истинного предрака шейки матки / Ю.Э. Доброхотова, М.Г. Венедиктова, И.И. Гришин [и соавт.] // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – № 22. – С. 10-15.

74. Короленкова, Л.И. Беременность при преинвазивном и микроинвазивном раке шейки матки — возможности донашивания, особенности диагностики, течения заболевания, исходы и прогноз / Л.И. Короленкова // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 6. – С. 53-58.

75. Короленкова, Л.И. Донашивание беременности при преинвазивном и микроинвазивном раке шейки матки — право и выбор пациенток в условиях информированного согласия / Л. И. Короленкова // Онкогинекология. – 2014. – № 4. – С. 22-27.

76. Короленкова, Л.И. Клинико-морфологическая концепция возникновения и течения тяжелых CIN / Л.И. Короленкова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – Т. 59, № 6. – С. 18-22.

77. Коррекция нарушений биоценоза влагалища после деструкции шейки матки / А.С. Календжян, М.Б. Хамошина, Л.И. Шеленина [и соавт.] // Доктор. Ру. Гинекология. Эндокринология. – 2015. – № 14 (115). – С. 12-20.

78. Кравченко, Е.В. Современные подходы к коррекции дисбиоза влагалища у беременных после антибактериальной терапии / Е.В. Кравченко // Здоровье женщины. – 2018. – № 9 (135). – С. 62.

79. Кравченко, Е.Н. Папилломавирусная инфекция и бактериальный вагиноз: иммуномодулирующая терапия у беременных / Е.Н. Кравченко, Л.В. Куклина,

О.Ю. Цыганкова // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2018. – № 1 (72). – С. 14-18.

80. Курносенко, И.В. Инфекционная патология репродуктивного тракта у беременных женщин / И.В. Курносенко, В.Ф. Долгушина, Е.А. Сандакова // *Человек. Спорт. Медицина*. – 2017. – Т.17, № 1. – С.46-56.

81. Лазерная и аутоплазмотерапия при цервицитах / Л.Т. Гильмутдинова, Р.А. Гарифьянова, Б.Р. Гильмутдинов, С.А. Минибаева // *Физиотерапевт*. – 2018. – № 5. – С. 4-8.

82. Лапин, Д.Н. Опыт лечения преинвазивного и микроинвазивного рака шейки матки в сочетании с беременностью / Д.Н. Лапин, М.В. Кузьменко // *Академический журнал Западной Сибири*. – 2017. – Т. 13, № 1. – С. 73-76.

83. Леваков, С.А. Современные методы лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий у женщин в репродуктивном возрасте / С.А. Леваков, Н.А. Шешукова, Л.С. Дабагян // *Проблемы репродукции*. – 2017. – Т. 23, № 3. – С. 45-49.

84. Левченкова, М.А. Вирусное поражение шейки матки: методы диагностики, лечения и профилактики / М.А. Левченкова, М.С. Шуманская, Н.С. Акулич // *Молодой ученый*. – 2015. – № 20 (100). – С. 135-137.

85. Левшин, В.Ф. Факторы риска и профилактика рака шейки матки / В.Ф. Левшин, А.Я. Завельская // *Вопросы онкологии*. – 2017. – Т. 63, № 3. – С. 506-516.

86. Леонов, В. Логистическая регрессия в медицине и биологии / [Электронный ресурс]. — http://www.biometrica.tomsk.ru/logit_1.htm.

87. Летяева, О.И. Патогенетические аспекты терапии воспалительных заболеваний урогенитального тракта у женщин репродуктивного возраста / О.И. Летяева, О.Р. Зиганшин // *РМЖ. Мать и дитя*. – 2021. – Т. 4, № 1. – С. 59-64.

88. Лечение хронических цервицитов у беременных / Д.А. Атабиева, Р.А. Чилова, И.В. Гадаева [и соавт.] // *Волгоградский научно-медицинский журнал*. – 2015. – № 1 (45). – С. 20-23.

89. Лечение хронического цервицита в рамках предгравидарной подготовки / Е.И. Новиков, С.В. Бескровный, И.Б. Каплун, М.С. Фомина // *Terra Medica*. – 2015. – № 4 (82). – С. 48-49.

90. Лустин, С.И. Психологические особенности беременных женщин / С.И. Лустин, Е.А. Щука // Царскосельские чтения. – СПб., 2016. – С. 241-244.

91. Мазур, Ю.Ю. Оценка состояния биоценоза влагалища у пациенток с рецидивом эктопии цилиндрического эпителия шейки матки в условиях инфицирования вирусом папилломы человека / Ю.Ю. Мазур, В.И. Пирогова, Н.Н. Кузь // Здоровье женщины. – 2018. – № 6 (132). – С. 37.

92. «Малые» формы поражения шейки матки, ассоциированные с вирусом папилломы человека: диагностика, мониторинг, прогноз / Е.Г. Сычева, Н.М. Назарова, В.Н. Прилепская, О.В. Бурменская // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 9. – С. 34-39.

93. Мальцева, Л.И. Цервициты в гинекологической практике / Л.И. Мальцева // Дело жизни. – 2018. – № 3 (35). – С. 20-22.

94. Марасанов, С.Б. Фармакологическая коррекция течения папилломавирусной инфекции у беременных / С.Б. Марасанов, В. М. Важнова // Лечение и профилактика. – 2014. – № 4 (12). – С. 39-45.

95. Маслова, В.Э. Психологические особенности беременности как биопсихосоциального феномена / В.Э. Маслова // Психология: традиции и инновации: материалы III Междунар. науч. конф. (г. Самара, март 2018 г.). – Самара: Издательство АСГАРД, 2018. – С. 22-24.

96. Мингалёва, Н. В. Сравнительный анализ характеристик хронического цервицита шейки матки у женщин репродуктивного возраста / Н.В. Мингалёва, Ю.Г. Абрамашвили, Н.С. Метелёва // Кубанский научный медицинский вестник. – 2015. – № 6 (155). – С. 82-89.

97. Минкина, Г.Н. Цитологический скрининг рака шейки матки: от традиционного ПАП-теста к компьютерным технологиям / Г.Н. Минкина // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2017. – Т. 11, № 1. – С. 56-64.

98. Новые возможности ранней диагностики и профилактики ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки / В.Н. Прилепская, Г.Р. Байрамова, Е.А. Коган [и соавт.] // Медицинский совет. – 2015. – № 20. – С. 72-77.

99. Новые подходы к скринингу и лечению HSIL как основа снижения

смертности от рака шейки матки / В.Г. Черенков, А.Б. Петров, О.Г. Иванченко [и соавт.] // Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. – 2017. – № 3 (101). – С. 29-32.

100. Оптимизация комплексной терапии хронических цервицитов в рамках скрининга в амбулаторной практике / И.В. Нейфельд, И.Е.Рогожина, И.Н. Скупова [и соавт.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 14-24.

101. Оптимизация терапии хронического цервицита, ассоциированного с условно-патогенной флорой / И.Б. Полянская, И.В. Савельева, О.Н. Кошкина [и соавт.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 22-27.

102. Оптимизация цитологического скрининга рака шейки матки / Г.Д. Галиева, М.Н. Митрофанова, К.В. Слячкус [и соавт.] // Молодежный научный форум: естественные и медицинские науки. – 2016. – № 9 (37). – С. 32-35.

103. Опыт ведения пациенток с предраковыми заболеваниями и раком шейки матки во время беременности / Ю. Э. Доброхотова, М. Д. Тер-Ованесов, С. Ж. Данелян [и соавт.] // Исследования и практика в медицине. – 2017. – № 2. – С. 46.

104. Основные вопросы диагностики и лечения клинических форм папилломавирусной инфекции гениталий / Д.Ф. Порсохонова, Т.А. Набиев, Б.Д. Алимов [и соавт.] // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2016. – № 2. – С. 94-100.

105. Особенности заболеваний шейки матки у беременных с привычным невынашиванием в анамнезе / С.В. Ушакова, Н.В. Зароченцева, Н.С. Меньшикова, Л.В. Кещьян // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – Т. 17, № 2. – С.13-19.

106. Особенности клеточной инфильтрации слизистой оболочки шейки матки при хроническом цервиците / А.О. Рудиченко, И.А. Тельнова, С.Л. Шабунина [и соавт.] // Молодежный инновационный вестник. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 173-174.

107. Особенности прегравидарной подготовки супружеских пар с

отягощенным репродуктивным анамнезом с учетом результатов углубленного исследования микробиоценоза половых органов / Е.А. Сандакова, Н.В. Савельева, Ю.В. Ракитина [и соавт.] // Пермский медицинский журнал. – 2019. – Т. 36, № 2. – С. 14-20.

108. 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.

109. Особенности течения беременности, родов, послеродового периода и состояния новорожденных у женщин с папилломавирусной инфекцией в сочетании с бактериальным вагинозом / Л.В. Куклина, Е.Н. Кравченко, М.И. Соснин, Е.А. Задорожная // Мать и дитя в Кузбассе. – 2018. – № 1 (72). – С. 71-76.

110. Особенности экспрессии иммуногистохимических маркеров p16 и Ki67 у женщин с хроническим цервицитом, ассоциированным с бактериально-вирусной инфекцией / О.М. Бокач, Д.А. Ниаури, А.В. Тишков, С.А. Сельков // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 9. – С. 85-90.

111. Папилломавирусная инфекция и беременность: особенности диагностики и тактики ведения / Е.И. Юнусова, О.В. Данилова, Л.А. Юсупова [и соавт.] // Лечащий врач. – 2018. – № 5. – С. 56.

112. Папилломавирусная инфекция и ВПЧ-ассоциированные заболевания / Н. В. Зароченцева, Ю. М. Белая, Г. А. Самсыгина [и соавт.] // Лечащий врач. – 2017. – № 4. – С. 56.

113. Папилломавирусная инфекция: скрининг и вакцинация / Е.Е. Роик, А.М. Баранов, М.В. Усынин [и соавт.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2014. – № 6. – С. 38-43.

114. Патология шейки матки у беременных: обследование и лечебная тактика (обзор литературы) / Т. В. Пикуза, Р. А. Чилова, В. А. Капильный [и соавт.] // Гинекология. – 2016. – Т. 18, № 2. – С. 11-18.

115. Паяниди, Ю.Г. Рак шейки матки. традиционные и новые подходы к проблеме / Ю.Г. Паяниди, К.И. Жордания, М.В. Савостикова // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 7. – С. 94-99.

116. Перинатальные аспекты внутриутробных инфекций / В.В. Рыжков, А.В. Копылов, Е.Н. Колтунов, Е.В. Кулакова [и соавт.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – 17 (4). – С. 33-36.

117. Персистирующая папилломавирусная инфекция в генезе репродуктивных потерь. Перспективы терапии / Н.И. Тапильская, К.В. Обьедкова, И.О. Крихели И.О. [и соавт.] // Медицинский совет. – 2021. – № 3. – С. 8-17.

118. Пестрикова, Т.Ю. Бактериальный вагиноз, сочетанный с цервицитом: эффективность лечения / Т.Ю. Пестрикова, Е.А. Юрасова, А.В. Котельникова // Доктор.Ру. – 2018. – № 6 (150). – С. 30-33.

119. Пестрикова, Т.Ю. Особенности микробного пейзажа цервикального канала у пациенток с хроническим цервицитом / Т.Ю. Пестрикова, Ю.О. Панфилова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 66-69.

120. Пестрикова, Т.Ю. Характеристика микробиоты влагалища при сочетании бактериального вагиноза с патологией влагалища и шейки матки воспалительного генеза / Т. Ю. Пестрикова, Е. А. Юрасова, А. В. Котельникова // Гинекология. – 2017. – Т. 9, № 4. – С.15-19.

121. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки: возможности ранней диагностики и тактики ведения пациенток / Г.Р. Байрамова, И.И. Баранов, Л.В. Ежова [и соавт.] // Доктор.Ру. – 2019. – № 11 (166). – С. 61-67.

122. Подзолкова, Н.М. Вульвовагинальные инфекции в акушерстве и гинекологии. Диагностика, лечение, реабилитация / Н.М. Подзолкова, Л.Г. Созаева. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 160 с.

123. Полонская, Н.Ю. Жидкостная цитология в цервикальном скрининге / Н.Ю. Полонская, Н.А. Кирьянов, С.А. Суханов // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2017. – № 3. – С. 95-96.

124. Полонская, Н.Ю. Цитологическое исследование цервикальных мазков – ПАП-тест / Н. Ю. Полонская, И. В. Юрасова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 168 с.

125. Предродовая подготовка женщин с воспалительными заболеваниями

гениталия высокой группы перинатального риска / М.И. Исмадова, Д.Ф. Ихтиярова, А.Б. Хамдамов, М.Р. Мирзоева // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2019. – № 1. – С. 148-155.

126. Проблемы диагностики и профилактики рецидивов при хронических цервицитах и вагинитах / Т.Ю. Пестрикова, Е.А. Юрасова, А.С. Шматкова, Т.Д. Ковалева // Доктор.Ру. – 2020. – Т. 19, № 6. – С. 57-62.

127. Проспективная оценка эффективности лечения цервикальных энтраэпителиальных неоплазий, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией / Т.Е. Белокриницкая, И.А. Белокриницкая, А.А. Золотарева [и соавт.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 4. – С. 86-93.

128. Профилактика рецидивов цервиковагинальных инфекций у беременных женщин / В.Ф. Долгушина, Ю.С. Шишкова, Е.Д. Графова, С.А. Завьялова // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 6. – С. 148.

129. Радзинский, В.Е. Радиочастотная электрохирургия – безальтернативная технология профилактики рака шейки матки / В.Е. Радзинский, Р.Ю. Еремичев // Медицинский совет. – 2013. – № 8. – С. 81-83.

130. Рак шейки матки и беременность: основные принципы диагностики, лечения и ведения беременности / Ю. С. Голицына, Р. Г. Шмаков, Г. Н. Хабас, Д. Л. Оводенко // Доктор.Ру. – 2018. – № 2 (146). – С. 15-19.

131. Распространенность типов вируса папилломы человека у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями различной степени тяжести / Г.М. Мзарелуа, Н.М. Назарова, М.Е. Некрасова [и соавт.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 4. – С. 94-100.

132. Реабилитация репродуктивной функции у пациенток с заболеваниями шейки матки / И.П. Аминова, П. М. Джалалова, Н. П. Лапочкина, Е. Г. Кутинова // Научный поиск. – 2015. – № 2. – С. 5-7.

133. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва. «МедиаСфера». — 2003. — 312 с.

134. Роль хронического цервицита в реализации репродуктивных потерь I

триместра / Е.И. Новиков, Н.В. Афендииков, К.В. Никитенко, С.В. Сердюков // Terra Medica. – 2013. – № 2. – С. 58-59.

135. Рустамова, Ш.Б. Особенности течения беременности и исход родов на фоне цервицита шейки матки / Ш.Б. Рустамова, Д.Р. Худоярова, Г.Ш. Элтазарова // Достижения науки и образования. – 2019. – № 13 (54). – С. 70-72.

136. Сафарова, Р.И. Особенности клинического течения папилломавирусной инфекции у женщин / Р.И. Сафарова, А.Ю. Казиев // Медицинские новости. – 2019. – № 8 (299). – С. 58-60.

137. Свердлова, Е.С. Современные подходы к диагностике заболеваний шейки матки у беременных / Е.С. Свердлова, Т.В. Дианова, С.И. Кулинич // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2013. – № 2-2 (90). – С. 60-64.

138. Сидоренко, Ю.С. Беременность и гинекологический рак. Точка зрения / Ю.С. Сидоренко, Н.Е. Левченко // Онкогинекология. – 2016. – № 1. – С. 62-69.

139. Системные и локальные инфекции при беременности как эпигенетический фактор развития тяжелой преэклампсии / Т.Е. Белокриницкая, Н.И. Фролова, Л.И. Анохова [и соавт.] // Доктор.Ру. – 2018. – № 6 (150). – С. 6-10.

140. Современные возможности организованного скрининга рака шейки матки / И. А. Аполихина, Е. В. Филиппенкова, Е. Г. Додова [и соавт.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 9. – С. 12-19.

141. Сопоставление результатов клинических и морфологических методов исследований при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки (ретроспективное исследование) / Д.И. Аттоева, А.В. Асатурова, В.Н. Прилепская [и соавт.] // Гинекология. – 2021. – Т. 23, № 1. – С. 78-82.

142. Спилберг, Ч. Концептуальные и методологические проблемы исследования тревоги. Тревога и тревожность / Под ред. В.М. Астапова. — СПб: Питер, 2001. — С. 88-103.

143. Течение и исходы беременности у женщин с цервицитами / И.В. Курносенко, С.А. Востренкова, Н.П. Летягина [и соавт.] // Уральский медицинский журнал. – 2017. – № 3 (147). – С. 82-84.

144. Туманова, Л.Е. Кольпоскопически-цитологические параллели у беременных с большим интергенетическим интервалом / Л.Е. Туманова, Е.В. Коломиец, Н.П. Бадзюк // Здоровье женщины. – 2016. – № 6 (112). – С. 77.

145. Тяжесть цервикальных поражений по данным цитологии и их взаимосвязь с выявлением вируса папилломы человека высокоонкогенного риска у женщин до 30 лет и старше / Н.В. Мингалева, О.Г. Дегтярева, Ю.Г. Абрамашвили [и соавт.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 1 (156). – С. 88-94.

146. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных бактериальным вагинозом. – М.: Российское общество дерматовенерологов и косметологов, 2015. http://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/infektsii-peredavaemye-polovym-putem

147. Хафизова, Н.А. Значение инфекционного агента в развитии и течении приобретенных доброкачественных заболеваний шейки матки у беременных / Н. А. Хафизова // Вестник Авиценны. – 2012. – № 2 (51). – С.103-107.

148. Хронический цервицит, ассоциированный с вирусом папилломы человека и маркеры воспаления у женщин репродуктивного возраста / А.С. Амирханян, Г.Р. Байрамова, В.И. Киселев [и соавт.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 4. – С. 49-57.

149. Хронический цервицит, ассоциированный с ВПЧ. Обоснование тактики лечения / Т.Ю. Пестрикова, Е.А. Юрасова, Ю.В. Воронова [и соавт.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2019. – Т. 18, № 5. – С. 22-28.

150. Хронический цервицит, ассоциированный с папилломавирусной инфекцией: диагностика и тактика ведения пациенток / Г.Р. Байрамова, А.С. Амирханян, И.И. Баранов [и соавт.] // Доктор.Ру. – 2017. – № 3 (132). – С. 66-72.

151. Хронический цервицит: современные возможности диагностики и лечения / А.С. Амирханян, В.Н. Прилепская, Г.Р. Байрамова [и соавт.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 4. – С. 22-27.

152. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия в сочетании с

беременностью: диагностика, ведение, исходы / Е.А. Ульрих, Е.А. Вербитская, А.Ф. Урманчеева [и соавт.] // Вопросы онкологии. – 2014. – Т. 60, № 3. – С. 263-266.

153. Цервикагинальные инфекции у женщин в первом триместре беременности / В.Ф. Долгушина, Ю.С. Шишкова, Е.Д. Графова [и соавт.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 11-16.

154. Цервикагинальные инфекции у женщин со спонтанными сверхранными преждевременными родами / В.Ф. Долгушина, М.В. Асташкина, Ю.А. Семенов, И.В. Курносенко // Вестник СурГУ. Медицина. – 2020. – № 2 (44). – С. 41-45.

155. Цитологический скрининг в диагностике рака шейки матки / С.И. Елгина, О.С. Золоторевская, И.С. Захаров [и соавт.] // Мать и Дитя. – 2019. – № 3. – С.37-40.

156. Шестакова, А.М. Частота выявления уреоплазмы и микоплазмы во время беременности / А.М. Шестакова // Вестник научных конференций. – 2016. – № 10-3 (14). – С. 120-123.

157. Шириналиев, Н.М. Злокачественные новообразования шейки матки, ассоциированные с беременностью / Н.М. Шириналиев, Н.Л. Андреева // Медицинские новости. – 2016. – № 12 (267). – С. 16-22.

158. Щукина, Н.А. Роль иммунокорректирующей терапии в комплексной терапии пациенток с воспалительными заболеваниями гениталий / Н.А. Щукина, А.А. Веницкий // Гинекология. – 2020. – Т. 22, № 1. – С. 55-58.

159. Юлдашева, Д.Ю. Отягощающие факторы, способствующие персистенции ВПЧ у женщин с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями / Д.Ю. Юлдашева, У.Ж. Аскарлова, Г.А. Ахмедова // Биология и интегративная медицина. – 2017. – № 2. – С. 55-63.

160. Яковлева, О.В. Беременность и вирус папилломы человека / О.В. Яковлева, Т.Н. Глухова, И.Е. Рогожина // Лечащий врач. – 2019. – № 2. – С. 70.

161. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors / L.S. Massad, M.H. Einstein, W.K. Huh [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 121. – P. 829-846.
162. A clinicopathological study of episomal papillomavirus infection of the human placenta and pregnancy complications / T.L. Slatter, N.G. Hung, W.M. Clow [et al.] // *Mod. Pathol.* – 2015. – Vol. 28 (10). – P. 1369-1382.
163. A comparison of dequalinium chloride vaginal tablets (Fluomizin®) and clindamycin vaginal cream in the treatment of bacterial vaginosis: a single-blind, randomized clinical trial of efficacy and safety / E.R. Weissenbacher, G. Donders, V. Unzeitig [et al.] // *Gynecol Obstet Invest.* – 2012. – Vol. 73 (1). – P. 8-15.
164. A high prevalence of human papillomavirus 16 and 18 co-infections in cervical biopsies from southern Brazil / S.P. De Jesus, A.C. Costa, R.B. Barcellos [et al.] // *Braz J Microbiol.* – 2018. – Vol. 49, Suppl. 1. – P. 220-223.
165. A new method of screening human papillomavirus genotypes and clinical validation / P.J. Zhang, X.X. Deng, G.R. Bai [et al.] // *Front. Biosci (Elite Ed).* - 2010. – Vol. 1 (2). – P. 1015-1027.
166. A study of abnormal cervical cytology in pregnant women / T. Yamazaki, F. Inaba, N. Takeda [et al.] // *Arch Gynecol Obstet.* – 2006. – Vol. 273 (5). – P. 274-277.
167. A tutorial on sensitivity analyses in clinical trials: what, why, when and how / L. Thabane, L. Mbuagbaw, S. Zhang [et al.] // *BMC Medical Research Methodology.* – 2013. – Vol. 13 (1). – P. 92.
168. Abnormal cervical cancer screening in pregnancy and preterm delivery / J.N. Hong, E.K. Berggren, S.L. Campbell [et al.] // *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* – 2014. – Vol. 28 (4). – P. 297-301.
169. Abnormal vaginal flora and spontaneous preterm birth in high-risk singleton pregnancies with cervical cerclage / W. Jin, K. Hughes, S. Sim [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* — 2022. — Vol. 35(25). — P. 9983-9990.
170. ACOG Practice Bulletin No. 157 Summary: Cervical Cancer Screening and Prevention // *Obstetrics & Gynecology.* – 2016. – Vol. 127 (Issue 1). – P. 185-187.
171. Adaptation of patients diagnosed with human papillomavirus: a grounded

theory study / N. Nick, C. Torabizadeh, M. Ghahartars, R. Janghorban // *Reprod Health*. – 2021. – Vol. 18 (1). – P. 213.

172. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis / M. Kyrgiou, A. Athanasiou, M. Paraskevaidi, A. Mitra // *BMJ*. – 2016. – Vol. 35 (2). – P. 33–63.

173. Aerobic vaginitis: no longer a stranger / G. Donders, G. Bellen, S. Grinceviciene [et al.] // *Res Microbiol*. – 2017. – Vol. 168 (9-10). – P. 845-858.

174. Aerobic vaginitis-underestimated risk factor for cervical intraepithelial neoplasia / O. Plisko, J. Zodzika, I. Jermakova, K. Pcolkina [et al.] // *Diagnostics (Basel)*. – 2021. – Vol. 9. – N 11(1). – P. 97.

175. After conisation of the cervix, the perinatal mortality as a result of preterm delivery increases in subsequent pregnancy / G. Ortoft, T. Henriksen, E. Hansen, L. Petersen // *BJOG*. – 2010. – Vol. 117 (3). – P. 258–267.

176. Alfarraj, D.A. Isolation of *Mycoplasma genitalium* from endocervical swabs of infertile women / D.A. Alfarraj, A.M. Somily // *Saudi Med J*. – 2017. – Vol. 38 (5). – P. 549-552.

177. Ambuhl, L.M. Human papillomavirus infection as a possible cause of spontaneous abortion and spontaneous preterm delivery / L.M. Ambuhl, U. Baandrup, K. Dybkaer // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol*. – 2016; 2016: 3086036.

178. Amin, F.A.S. Molecular markers predicting the progression and prognosis of human papillomavirus-induced cervical lesions to cervical cancer / F.A.S. Amin, Z. Un Naher, P.S.S. Ali // *J. Cancer Res. Clin. Oncol*. — 2023. — Vol. 149(10). — P. 8077-8086.

179. An update on the role of *Atopobium vaginae* in bacterial vaginosis: what to consider when choosing a treatment? A mini review / W. Mendling, A. Palmeira-de-Oliveira, V. Biber, S. Prasauskas // *Arch Gynecol Obstet*. – 2019. – Vol. 300 (1). – P. 1-6.

180. Analysis of risk factors for persistent infection of asymptomatic women with high-risk human papilloma virus / N. Shi, Q. Lu, J. Zhang [et al.] // *Hum. Vaccin*.

Immunother. – 2017. – Vol. 13 (6). – P. 1-7.

181. Antimicrobial and immune modulatory effects of lactic acid and short chain fatty acids produced by vaginal microbiota associated with eubiosis and bacterial vaginosis / M. Aldunate, D. Srbinovski, A.C. Hearps [et al.] // *Front Physiol.* – 2015. – Vol. 6. – P. 164.

182. Application of a time-resolved fluoroimmunoassay for detection of p16INK4a in cervix / L. Ding, Q. Chen, W. Fan, X. Zou // *Ann Diagn Pathol.* – 2017. – Vol. 29. – P. 7-10.

183. Association Between Maternal Human Papillomavirus Infection and Adverse Pregnancy Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis / J. Niyibizi, N. Zanré, M. Mayrand, H. Trottier // *J. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 221 (12). – P. 1925-1937.

184. Association between the vaginal microbiome and high-risk human papillomavirus infection in pregnant Chinese women / Y. Chen, Z.Hong, W. Wang [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 19 (1). – P. 677.

185. Association between vaginal micro-environment disorder and cervical intraepithelial neoplasia in a community-based population in China / L. Li, L. Ding, T. Gao, Y. Lyu [et al.] // *J Cancer.* – 2020. – Vol. 1. – N. 11(2). – P. 284-291.

186. Association of antenatal anxiety with preterm birth and low birth weight: evidence from a birth cohort study / M.J. Lu, K. Huang, S.Q. Yan [et al.] // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* – 2020. – Vol. 41, N 7. – P. 1072-1075.

187. Association of asymptomatic bacterial vaginosis with persistence of female genital human papillomavirus infection / K. Kero, J. Rautava, K. Syrjänen [et al.] // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* – 2017. – Vol. 36 (11). – P. 2215-2219.

188. Association of the vaginal microbiota with human papillomavirus infection in a Korean twin cohort / J.E. Lee, S. Lee, H. Lee [et al.] // *PLoS ONE.* – 2013. – Vol.8. – P. e63514.

189. Antibodies against human papillomavirus type 16 and 18 E6 and E7 proteins in cervicovaginal washings and serum of patients with cervical neoplasia / M.Y. Tjiong, K. Zumbach, J.T. Schegget [et al.] // *Viral Immunol.* – 2001. – Vol. 14 (4). – P. 415-424.

190. Bacterial Vaginosis and Cervical Intraepithelial Neoplasia: Is there an

Association or is Co-Existence Incidental? / P. Sodhani, S. Gupta, R. Gupta, R. Mehrotra // *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2017. – Vol. 18 (5). – P. 1289-1292.

191. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis / H. Leitich, B. Bodner-Adler, M. Brunbauer [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2003. – Vol.189 (1). – P. 139-147.

192. Bacterial vaginosis is associated with uterine cervical human papillomavirus infection: a meta-analysis / E. Gillet, J. Meys, H. Verstraelen [et al.] // *J. BMC Infect Dis.* – 2011. – Vol. 11 (10).

193. Bacterial vaginosis: Standard treatments and alternative strategies / M. Tomás, A. Palmeira-de-Oliveira, S. Simões [et al.] // *Int. J. Pharm.* – 2020. – Vol. 25 (587). – P. 119659.

194. Bakari, F. The prevalence and course of preinvasive cervical lesions during pregnancy in a Northern Nigerian Teaching Hospital / F. Bakari, M. A. Abdul, S. A. Ahmed // *Ann. Afr. Med.* – 2017. – Vol. 16 (2). – P. 74-80.

195. Belayneh, M. Recurrent vulvovaginal candidiasis / M. Belayneh, E. Sehn., C. Korownyk // *Can Fam Physician.* – 2017. – Vol. 63 (6). – P. 455.

196. Berenson, A.B. Is administration of the HPV vaccine during pregnancy feasible in the future? / A.B. Berenson, P.R. Patel, A.D. Barrett // *Expert Rev Vaccines.* – 2014. – Vol. 13 (2). – P. 213–219.

197. Biliatis, I. Pregnancy outcomes after treatment for preinvasive cervical lesions / I. Biliatis // *BMJ.* – 2016. – Vol. 354. – P. 4027.

198. Brocklehurst, P. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy / P. Brocklehurst, A. Gordon, E. Heatley, S. Milan // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2013. – Vol.31 (1): CD000262.

199. Bruinsma, F. The risk of preterm birth following treatment for precancerous changes in the cervix: A systematic review and meta-analysis / F. Bruinsma, M. Quinn // *Int. J. Obst. Gynaecology.* – 2011. – Vol. 118. – P. 1031-1041.

200. Burton, E.R. Recognition and Therapeutic Options for Malignancy of the Cervix and Uterus / E.R. Burton, J.I. Sorosky // *ObstetGynecol Clin North Am.* – 2017. – Vol. 44 (2). – P. 195-206.

201. BV associated bacteria specifically BVAB 1 and BVAB 3 as biomarkers for HPV risk and progression of cervical neoplasia / K. Naidoo, N. Abbai, P. Tinarwo, M. Sebitloane // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* — 2022. — P. 956-2937.
202. Can HPV vaccine have other health benefits more than cancer prevention? A systematic review of association between cervical HPV infection and preter birth / Q.T. Huang, M. Zhong, Y.F. Gao [et al.] // *J. Clin. Virol.* — 2014. — Vol. 61 (3). — P. 321-328.
203. Candida and squamous (pre)neoplasia of immigrants and Dutch women as established in population-based cervical screening / M.K. Engberts, C.F. Vermeulen, B.S. Verbruggen [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2006. — Vol. 16 (4). — P. 1596-1600.
204. Candida skin test reagent as a novel adjuvant for a human papillomavirus peptide-based therapeutic vaccine / X. Wang, H. Coleman, U. Nagarajan [et al.] // *J. Vaccine.* — 2013. — Vol. 31 (49). — P. 5806–5813.
205. Castanon, A. Cone depth increases risk of adverse obstetric outcomes following treatment for cervical preinvasive disease / A. Castanon // *Evid. Based Med.* — 2017. — Vol. 22 (1). — P. 37.
206. Castle, P.E. Prophylactic HPV vaccination: past, present and future / P.E. Castle, M. Maza // *Epidemiol. Infect.* — 2016. — Vol. 144 (3). — P. 449-468.
207. Cervical cancer in pregnancy: Analysis of the literature and innovative approaches / A.M. Perrone, A. Bovicelli, G. D'Andrilli [et al.] // *J. Cell. Physiol.* — 2019. — Vol. 234(9). — P. 14975-14990.
208. Cervical cancer screening by simple visual inspection after acetic acid / J.L. Belinson, R.G. Pretorius, W.H. Zhang [et al.] // *Obstet Gynecol.* — Vol. 98 (3). — P. 441-444.
209. Cervical conization in pregnancy. Analysis of 180 operations / H.E. Averette, N. Nasser, S.L. Yankow, W.A. Little // *Am J Obstet Gynecol.* — 1970. — Vol. 106. — № 4. — P. 543-549.
210. Cervical dysplasia in pregnancy: a multi-institutional evaluation / A.N. Fader, E.K. Alward, A. Niederhauser, C. Chirico // *Am J Obstet Gynecol.* — 2010. — Vol. 203 (2). — P.113-116.
211. Cervical Ectropion May Be a Cause of Desquamative Inflammatory

Vaginitis / L. Mitchell, M. King, H. Brillhart, A. Goldstein // *Sex Med.* – 2017. – Vol. 5 (3). – P. 212-214.

212. Cervical human papillomavirus infection in women with preterm prelabor rupture of membranes / H. Hornychova, M. Kacerovsky, I. Musilova [et al.] // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13 (11). – P. e0207896.

213. Cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy / B. Suchonska, M. Gajewska, A. Madej, M. Wielgoś // *Indian J Cancer.* – 2020. – Vol. 57 (1). – P. 31-35.

214. Cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy: Interference of pregnancy status with p16 and Ki-67 protein expression / A. Ciavattini, F. Sopracordevole, J. Di Giuseppe [et al.] // *Oncol. Lett.* – 2017. – Vol.13 (1). – P. 301-306.

215. Cervical microbiome is altered in cervical intraepithelial neoplasia after loop electrosurgical excision procedure in China / H. Zhang, J. Lu, Y. Lu [et al.] // *J. Sci Rep.* – 2018. – Vol.8(1). – P. 4923.

216. Cervical mucus properties stratify risk for preterm birth / A. S. Critchfield, G. Yao, A. Jaishankar [et al.] // *PloS ONE.* – 2013. – Vol. 8. – P. e69528.

217. Chalooob, M.K. Correlation of P16 (Ink4a) and CK17 to HPV (16E6+18E6) in Premalignant and Malignant Lesions of Uterine Cervix: A Clinicopathologic Study / M.K. Chalooob, A.G. Hussein, B.J. Qasim // *Iran J Pathol.* – 2016. – Vol. 11 (4). – P. 377-390.

218. Changes in PgR and Ki-67 in residual tumour and outcome of breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy / E. Montagna, V. Bagnardi, G. Viale [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2015. – Vol. 26 (2). – P. 307-313.

219. Chatterjee, A. The next generation of HPV vaccines: nonavalent vaccine V503 on the horizon / A. Chatterjee // *Expert Rev. Vaccines.* – 2014. – Vol. 13 (11). – P. 1279-1290.

220. Chlamydia trachomatis and cervical intraepithelial neoplasia in married women in a Middle Eastern community / M. Valadan, F. Yarandi, Z. Eftekhar [et al.] // *J. East Mediterr Health J.* – 2010. – Vol. 16 (3). – P. 304–307.

221. Chromogenic in situ hybridization and p16/Ki67 dual staining on formalin-fixed paraffin-embedded cervical specimens: correlation with HPV-DNA test, E6/E7

mRNA test, and potential clinical applications / Zappacosta, A. Colasante, P. Viola [et al.] // *Biomed Res. Int.* – 2013. – Vol. 24. – P. e453606.

222. Clarke, M. A large, population-based study of age-related associations between vaginal pH and human papillomavirus infection / M. Clarke, A. Rodriguez, J. Gage // *J. BMC Infect Dis.* – 2012. – Vol. 12 (1). – P. 33.

223. Clinical analysis of cervical intraepithelial neoplasia with vaginal intraepithelial neoplasia / Y. He, Q. Zhao, Y. N. Geng [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96 (17). – P. 6700.

224. Clinical management of cervical intraepithelial neoplasia in pregnant and postpartum women / Y.M. Wu, T. Wang, Y. He [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2014. – Vol. 289. – P. 1071-1077.

225. Clinical outcome of high-grade cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy: A 10-year experience / D.K. Hong, S.A. Kim, K.T. Lim [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2019. – Vol. 236. – P. 173-176.

226. Clinical performance of the Food and Drug Administration-Approved high-risk HPV test for the detection of high-grade cervicovaginal lesions / H. Zhou, R.R. Mody, E. Luna [et al.] // *Cancer Cytopathol.* – 2016. – Vol. 124 (5). – P. 317-323.

227. Clinical performance of triage strategies for Hr-HPV-Positive women; A longitudinal evaluation of cytology, p16/K-67 dual stain cytology, and HPV16/18 genotyping / G. Stanczuk, H. Currie, W. Forson [et al.] // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* — 2022 . — Vol. 1. — Iss. 31(7). — P. 1492-1498.

228. Clinical value of p16INK4a immunocytochemistry in cervical cancer screening / F.B. Song, H. Du, A.M. Xiao [et al.] // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2020. – Vol. 55 (11). – P. 784-790.

229. Coleman, C.A. Evaluation and management of abnormal cervical cytology during pregnancy / C.A. Coleman // *Clin Obstet Gynecol.* – 2013. – Vol. 56. – P. 51-54.

230. Colposcopic terminology of the international federation for cervical pathology and colposcopy / J. Bornstein [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2012. – Vol. 120 (1). – P. 166-72.

231. Combined detection of p16 (INK4a) and IMP3 increase the concordance rate

between cervical cytologic and histologic diagnosis / Q. Wei, B. Fu, J. Liu, J. Xu et al. // *Int J Clin Exp Pathol.* – 2013. – Vol. 15. – N. 6(8). – P. 1549-57.

232. Comparative Study of Cytology and Histopathology of Cervical Lesion in VIA Positive Patients and Its Correlation with High-Risk Human Papilloma Virus / N.P. Ansari, F.M. Saleh, S.M. Shahida, E.N. Rahman // *Mymensingh Med. J.* – 2017. – Vol. 26 (3). – P. 505-513.

233. Comparison of the vaginal microbiota diversity of women with and without human papillomavirus infection: a cross-sectional study / W. Gao, J. Weng, Y. Gao, X. Chen // *BMC Infect Dis.* – 2013. – Vol. 13. – P. 271.

234. Comparisons of p53, KI67 and BRCA1 expressions in patients with different molecular subtypes of breast cancer and their relationships with pathology and prognosis / Y. Li, X. Zhang, J. Qiu [et al.] // *J BUON.* – 2019. – Vol. 24 (6). – P. 2361-2368.

235. Concomitant infections with human papillomavirus and various mycoplasma and ureaplasma species in women with abnormal cervical cytology / M. Biernat-Sudolska, S. Szostek, D. Rojek-Zakrzewska [et al.] // *J. Adv Med Sci.* – 2011. – Vol. 56. – P. 299–303.

236. Concordant testing results between various human papillomavirus assays in primary cervical cancer screening: systematic review / L. De Thurah, J. Bonde, J. U. Lam, M. Rebolj // *Clin Microbiol Infect.* – 2018. – Vol. 24 (1). – P. 29-36.

237. Cone biopsy during pregnancy / E.V. Hannigan, H.H. Whitehouse, W.D. Atkinson, S.N. Becker // *Obstet Gynecol.* – 1982. – Vol. 60 (4). – P. 450-455.

238. Cordeiro, C.N. Gynecologic malignancies in pregnancy: balancing fetal risks with oncologic safety / C.N. Cordeiro, M.L. Gemignani // *Obstet. Gynecol. Surv.* – 2017. – Vol. 72 (3). – P. 184-193.

239. Correction to: Adaptation of patients diagnosed with human papillomavirus: a grounded theory study/ N. Nick, C. Torabizadeh, M. Ghahartars, R. Janghorban // *Reprod Health* – 2021. – Vol. 18 (1). – P. 236.

240. Correlation of Cervical Pap Smear with Biopsy in the Lesion of Cervix / R. Dhakal, R. Makaju, S. Sharma [et al.] // *Kathmandu Univ Med J (KUMJ).* – 2016. – Vol. 14 (55). – P. 254-257.

241. Crossley, B. A review of the use of human papilloma virus (HPV) in cervical screening / B. Crossley, J. Crossley // *Br J Biomed Sci.* – 2017. – Vol. 74 (3). – P. 105-109.
242. Cubo-Abert, M. Risk factors for progression or persistence of squamous intraepithelial lesions diagnosed during pregnancy / M. Cubo-Abert, C. Centeno-Mediavilla, P. Franco-Zabala // *J. Low Gen Tract Dis.* – 2012. – Vol. 16. – P. 34-38.
243. Dasari, S. Evaluation of microbial enzymes in normal and abnormal cervicovaginal fluids of cervical dysplasia: a case control study / S. Dasari, W. Rajendra, L. Valluru // *Biomed. Res. Int.* – 2014. – Vol. 1. – P. 1-6.
244. Davis, M. Making Sense of Cervical Cancer Screening Guidelines and Recommendations / M. Davis, S. Feldman // *Curr. Treat Options Oncol.* – 2015. – Vol. 16 (12). – P. 55.
245. Diagnosis and treatment of cervical cancer in pregnant women / N. Beharee, Z. Shi, D. Wu, J. Wang // *Cancer Med.* – 2019. – Vol. 8 (12). – P. 5425-5430.
246. Discriminating high-risk cervical Human Papilloma Virus infections with urinary biomarkers via non-targeted GC-MS-based metabolomics / F. Godoy-Vitorino, G. Ortiz-Morales, J. Romaguera [et al.] // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13 (12). – P. e0209936.
247. Distribution of Chlamydia Trachomatis Genotypes in Infective Diseases of the Female Lower Genital Tract / Y. Chen, J. Chen, L. Yang [et al.] // *Med Sci Monit.* – 2017. – Vol. 23. – P. 4477-4481.
248. Dorsainvil, M.A. Increasing Cervical Cancer Screening in Underserved Populations / M. A. Dorsainvil // *J Christ Nurs.* – 2017. – Vol. 34 (3). – P. 152-158.
249. Effect of human papilloma virus vaccination on sexual behaviours among adolescent women in Rwanda: a regression discontinuity study / C. Hategeka, G. Ogilvie, M. Nisingizwe [et al.] // *Health Policy Plan.* – 2020. – Vol. 35 (8). – P. 1021-1028.
250. Effects of probiotics on the recurrence of bacterial vaginosis: A review / A. Homayouni, P. Bastani, S. Ziyadi [et al.] // *J. Low. Genit. Tract Dis.* – 2014. – Vol. 18. – P. 79-86.
251. Efficacy and safety of an adsorbent and anti-oxidative vaginal gel on CIN1

and 2, on high-risk HPV, and on p16/Ki-67: a randomized controlled trial / A.L. Major, V. Dvořák, J. Schwarzová [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2021. – Vol. 303 (2). – P. 501-511.

252. Eliciting women's cervical screening preferences: a mixed methods systematic review protocol / B. Wood, S. R. Van Katwyk, Z. El-Khatib [et al.] // Syst. Rev. – 2016. – Vol. 5 (1). – P. 136.

253. Esber, A. Risk of Bacterial Vaginosis Among Women With Herpes Simplex Virus Type 2 Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. / A. Esber, R.D. Vicetti Miguel, T.L. Cherpes // J. Infect. Dis. – 2015. – Vol. 212 (1). – P. 8-17.

254. Evaluation of human papillomavirus as a risk factor for preterm birth or pregnancy-related hypertension / A. Subramaniam, B.F. Lees, D.A. Becker [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2016. – Vol. 127 (2). – P. 233-240.

255. Exosomal long noncoding RNAs are differentially expressed in the cervicovaginal lavage samples of cervical cancer patients / J. Zhang, S. C. Liu, X. H. Luo [et al.] // J. Clin. Lab. Anal. – 2016. – Vol. 30 (6). – P. 1116-1121.

256. Expression of E6/E7 HPV-DNA, HPV-mRNA and colposcopic features in management of CIN2/3 during pregnancy / A. Frega, A. Verrone, F. Manzara [et al.] // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2016. – Vol. 20 (20). – P. 4236-4242.

257. Expression of BAG-1 and PARP-1 in precursor lesions and invasive cervical cancer associated with human papillomavirus (HPV) / M.K. Hassumi-Fukasawa, F.A. Miranda-Camargo, B.R. Zanetti [et al.] // Pathol. Oncol. Res. – 2012. – Vol.18(4). – P. 929-937.

258. Factors associated with abnormal cervical cytology in pregnant women / L. Fan, L. Zou, Y. Wu, W. Zhang // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. – 2010. – Vol. 45 (2). – P. 109-113.

259. Factors associated with the composition and diversity of the cervical microbiota of reproductive-age Black South African women: a retrospective cross-sectional study / H. Onywera, A.L. Williamson, Z.Z. Mbulawa [et al.] // Peer J. – 2019. – Vol. 7. – P. e7488.

260. Farsimadan, M. The effects of human immunodeficiency virus, human

papillomavirus, herpes simplex virus-1 and -2, human herpesvirus-6 and -8, cytomegalovirus, and hepatitis B and C virus on female fertility and pregnancy / M. Farsimadan, M. Motamedifar // *Br. J. Biomed. Sci.* – 2021. – Vol. 78 (1). – P. 1-11.

261. Fernandez de Casadevante, V. Determinants in the Uptake of the Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review Based on European Studies / V. Fernandez de Casadevante, J. Gil Cuesta, L. Cantarero-Arevalo // *Front Oncol.* – 2015. – Vol. 5. – P. 141.

262. Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: Systematic review and meta-analysis / M. Kyrgiou, A. Mitra, M. Arbyn [et al.] // *BMJ.* – 2014. – Vol. 349. – P. 6192.

263. Franco E.L. Cervical cancer screening following prophylactic human papillomavirus vaccination / E.L. Franco, J. Cuzick // *Vaccine.* – 2008. – Vol. 26 (Suppl 1). P. 16-23

264. Gaydos, C. A. Mycoplasma genitalium: accurate diagnosis is necessary for adequate treatment / C. A. Gaydos // *J Infect Dis.* – 2017. – Vol. 216 (suppl. 2). – P. 406-411.

265. Good performance of p16/ki-67 dual-stained cytology for surveillance of women treated for high-grade CIN / N.J. Polman, M.H. Uijterwaal, B.I. Witte [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2017. – Vol. 140 (2). – P. 423-430.

266. Goulding, A.N. Human Papillomavirus and Adverse Pregnancy Outcomes: An Opportunity for Prevention? / A.N. Goulding, L. Rahangdale // *J. Womens Health (Larchmt).* – 2019. – Vol. 28 (5). – P. 565-567.

267. Harris, M. Medical Statistics Made Easy / Harris M., Taylor G. // *Informa Healthcare.* – 2003. – 114 p.

268. High-grade cervical neoplasia during pregnancy: diagnosis, management and postpartum findings / E.F. Coppolillo, H.M. De Ruda Vega, J. Brizuela [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2013. – Vol. 92. – P. 293-297.

269. High-grade squamous intraepithelial lesions in pregnant and non-pregnant women / J.C. Xavier-Júnior, R.M. Dufloth, D.B. do Vale [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2014. – Vol. 175. – P. 103-106.

270. Highrisk human papillomavirus at entry to prenatal care and risk of preeclampsia / M. McDonnold, H. Dunn, A. Hester [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol. 210 (2). – P. 131-135.

271. High-risk human papillomavirus infection in pregnant women: a descriptive analysis of cohorts from two centers / L. Jing, L. Yuhong, D. Bo, J. Wang, Y. Wang // *J Investig Med.* – 2022. – Vol. 70 (7). – P.1494-1500.

272. High-risk human papillomavirus infection is associated with premature rupture of membranes / G. Cho, K.J. Min, H.R. Hong [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2013. – Vol. 13. – P. 173.

273. Hogarth, S. Technological Accretion in Diagnostics: HPV Testing and Cytology in Cervical Cancer Screening / S. Hogarth, M. Hopkins, D. Rotolo // *Medical Innovation: Science, technology and practice.* – New York: Routledge, 2015. – 273 p.

274. Hong, L.J. HPV-16 exposed mouse embryos: a potential model for pregnancy wastage / L.J. Hong, B.T. Oshiro, P.J. Chan // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2013. – Vol. 287 (6). – P. 1093-1097.

275. HPV E6 and E7 mRNA combined with HPV 16 and 18 or 45 genotyping testing as a means of cervical cancer opportunistic screening / J.J. Wang, J. Dong, Z. Deng [et al.] // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2019. – Vol. 54 (5). – P. 301-306.

276. HPV infection and bacterial microbiota in the placenta, uterine cervix and oral mucosa / H. Tuominen, S. Rautava, S. Syrjänen [et al.] // *Sci Rep.* – 2018. – Vol. 8 (1). – P. 9787.

277. HPV testing in first-void urine provides sensitivity for CIN2+ detection comparable to a physician-taken smear or brush-based self-sample: cross-sectional data from a triage population / A. Leeman, M. Del Pino, A. Molijn [et al.] // *BJOG.* – 2017. – Vol. 124. – P. 1356-1363.

278. HPV testing: a mixed-method approach to understand why women prefer self-collection in a middle-income country / S. Arrossi, S. Ramos, C. Straw [et al.] // *BMC Public Health.* – 2016. – Vol. 16. – P. 832-835.

279. HPV-16, HPV-58, and HPV-33 are the most carcinogenic HPV genotypes in Southwestern China and their viral loads are associated with severity of premalignant

lesions in the cervix / Long W., Yang Z., Li X. [et al.] // *Viol J.* — 2018. — P. 25. — Vol.15(1). — P. 94.

280. Human papilloma virus infection and miscarriage: is there an association? / A. Basonidis, A. Liberis, A. Daniilidis [et al.] // *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* — 2020. — Vol. 59 (5). — P. 656-659.

281. Human Papillomavirus (HPV) Infection in Early Pregnancy: Prevalence and Implications / D. Pandey, V. Solleti, G. Jain, A. Das // *Infect Dis Obstet Gynecol.* — 2019. — Mar 24. — P. 769-772.

282. Human papillomavirus and Chlamydia trachomatis infection in gynecological outpatients from a mexican hospital / L. Conde-Ferraz, J. R. Martiez, G. Ayora-Talavera, M. D. Losa // *Indian J. Med. Microbiol.* — 2017. — Vol. 35 (1). — P. 74-79.

283. Human papillomavirus as a single infection in pregnant women from Northeastern Mexico: Cross-sectional study / B. Martínez-Leal, K. Álvarez-Banderas, H. Sánchez-Dávila [et al.] // *Int. J. Reprod. Biomed.* — 2020. — Vol. 18 (2). — P. 129-134.

284. Human Papillomavirus E6/E7 Expression in Preeclampsia-Affected Placentae / A.L. Reily-Bell, A. Fisher, B. Harrison [et al.] // *Pathogens.* — 2020. — Vol. 9 (3). — P. 239.

285. Human papillomavirus in pregnant women at Bowen University Teaching Hospital, Ogbomoso, Nigeria / A.H. Elukunbi, E.O. Kolawole, J.O. Kola, Y.O. Afolabi // *J. Immunoassay Immunochem.* — 2019. — Vol. 40 (3). — P. 283-288.

286. Human papillomavirus infection and its correlates with clinically relevant gynecological and obstetric conditions: A cross-sectional study / D. López-Hernández, L. Beltrán-Lagunes, L. Brito-Aranda, L. López-Hernández // *Med Clin (Barc).* — 2016. — Vol. 147 (3). — P. 101-108.

287. Human papillomavirus infection and spontaneous abortion: a case-control study performed in Mexico / L. Conde-Ferraz, A. Chan May Ade, J. R. Carrillo-Martinez [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2013. — Vol. 170 (2). — P. 468-473.

288. Human papillomavirus positivity in women undergoing intrauterine insemination has a negative effect on pregnancy rates / C.E. Depuydt, L. Verstraete, M. Berth [et al.] // *Gynecol Obstet Invest.* — 2016. — Vol. 81. — P. 41-46.

289. Human Papillomavirus Regulates HER3 Expression in Head and Neck Cancer: Implications for Targeted HER3 Therapy in HPV+ Patients / T.M. Brand, S. Hartmann, N. Bhola [et al.] // *Clin Cancer Res.* – 2017. – Vol. 23 (12). – P. 3072-3083.

290. Human papillomavirus vaccine trials and tribulations: vaccine efficacy / N. S. Handler, M.Z. Handler, S. Majewski, R.A. Schwartz // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2015. – Vol. 73 (5). – P. 759-767.

291. Human papillomavirus viral load expressed as relative light units (RLU) correlates with the presence and grade of preneoplastic lesions of the uterine cervix in atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) cytology / M. Origoni, G. Carminati, S. Rolla [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 31. – P. 2401-2406.

292. Human papillomavirus, p16(INK4A), and Ki-67 in relation to clinicopathological variables and survival in primary carcinoma of the vagina / K. Hellman, D. Lindquist, C. Ranhem [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2014. – Vol. 110 (6). – P. 1561-1570.

293. Identification of novel human papillomavirus lineages and sublineages in HIV/HPV-coinfected pregnant women by next-generation sequencing / J.D. Siqueira, B.M. Alves, I.M. Prellwitz [et al.] // *Virology.* – 2016. – Vol. 493. – P. 202-208.

294. Immediate referral to colposcopy versus cytological surveillance for low-grade cervical cytological abnormalities in the absence of HPV test: A systematic review and a meta-analysis of the literature / M. Kyrgiou, I. Kalliala, A. Mitra [et al.] // *Int J Cancer.* – 2017. – Vol. 140 (1). – P. 216-223.

295. Immunocytochemical study of TOP2A and Ki-67 in cervical smears from women under routine gynecological care / A.L. Peres, E.S. Paz, R.F. de Araujo [et al.] // *J. Biomed. Sci.* – 2016. – Vol. 23 (1). – P. 42.

296. Immunostaining of p16(INK4a)/Ki-67 and L1 capsid protein on liquid-based cytology specimens obtained from ASC-H and LSIL-H cases / S.W. Byun, A. Lee, S. Kim [et al.] // *Int. J. Med. Sci.* – 2013. – Vol. 10 (12). – P. 1602-1607.

297. Impact of conization type on the resected cone volume: Results of a retrospective multi-center study / C. Grimm, L. Brammen, G. Sliutz [et al.] // *Arch*

Gynecol Obstet. – 2013. – Vol. 288. – P. 1081-1086.

298. Influence of human Papilloma Virus (hPV) infection on early pregnancy / L. Bober, G. Guzowski, H. Moczulska, P. Sieroszewski // *Ginekol Pol.* — 2019. — Vol. 90(2). — P. 72-75.

299. International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans, Fourth Edition. Geneva. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS); 2016.

300. Interobserver reproducibility of cytologic p16INK4a/Ki-67 dual immunostaining in human papillomavirus positive women / M. Benevolo, E. Allia, D. Gustinucci [et al.] // *Cancer Cytopathol.* – 2017. – Vol. 125 (3). – P.212-220.

301. Introduction of liquid-based cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening in Luxembourg / A. Latsuzbaia, G. Hebette, M. Fischer [et al.] // *Diagn. Cytopathol.* – 2017. – Vol. 45 (5). – P. 384-390.

302. Iranian women's psychological responses to positive HPV test result: a qualitative study / K. Qaderi, S.T. Mirmolaei, M. Geranmayeh [et al.] // *BMC Womens Health.* – 2021. – Vol. 21 (1). – P. 128.

303. Is the increased risk of preterm birth following excision for cervical intraepithelial neoplasia restricted to the first birth post treatment? / A. Castanon, R. Landy, P. Brocklehurst [et al.] // *BJOG.* – 2015. – Vol. 122 (9). – P. 1191-1199.

304. Jayaram, P. M. Bacterial vaginosis in pregnancy – a storm in the cup of tea / P. M. Jayaram, M. K. Mohan, J. Konje // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2020. — Vol. 253. — P. 220-224.

305. Johnson, C.Y Human papillomavirus infection and anxiety: analyses in women with low-grade cervical cytological abnormalities unaware of their infection status / C.Y. Johnson, Sharp L., Cotton S. // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6 (6). – P. e21046.

306. Joseph, L. Triacontanoic ester of 5"-hydroxyjustisolin: Tumour suppressive role in cervical cancer via Bcl-2, BAX and caspase-3 mediated signalling / L. Joseph, K K Srinivasan // *Toxicol Rep.* – 2019. – Vol. 31. – N. 6 – P. 1198-1205.

307. Karadag, Arli S. Distribution of cervical and breast cancer risk factors in women and their screening behaviours / S. Karadag Arli, A.B. Bakan, G. Aslan / *Eur. J.*

Cancer. Care. – 2019. – Vol. 28 (2). – P. e12960.

308. Kärrberg, C. Colposcopically directed cervical biopsy during pregnancy; minor surgical and obstetrical complications and high rates of persistence and regression / C. Kärrberg, M. Brännström, B. Strander // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2013. – Vol. 92 (6). – P. 692–699.

309. Kinetics of DNA load predict HPV 16 viral clearance / M. Marks, P. Gravitt, U. Utaipat [et al.] // *J Clin Virol.* – 2011. – Vol. 51 (1). – P. 44-49.

310. Knowledge of Pregnant Adolescents about Human Papillomavirus / E.Z. Tanaka, S.S. Kamizaki., S.M. Quintana [et al.] // *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* – 2019. – Vol. 41 (5). – P. 291-297.

311. Kwon, J.Y. New insights into the relationship between viral infection and pregnancy complications / J.Y. Kwon, R. Romero, G. Mor // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2014. – Vol. 71 (5). – P. 387-390.A

312. Kyrgiou, M. Vaginal microbiome and cervical cancer / M. Kyrgiou, A.B. Moscicki // *Semin. Cancer. Biol.* — 2022. — Vol. 86. — P. 189-198.

313. Lachin, J.M. Biostatistical Methods: The Assessment of Relative Risks / Lachin J.M // Wiley – 2010. – 616 p.

314. Liquid-based cytology versus conventional cytology for detection of uterine cervical lesions: a prospective observational study / H. Nishio, T. Iwata, H. Nomura [et al.] // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 2018. – Vol. 48 (6). – P. 522-528.

315. Local and systemic immunomodulatory mechanisms triggered by Human Papillomavirus transformed cells: a potential role for G-CSF and neutrophils / K.L. Alvarez, M. Beldi, F. Sarmanho [et al.] // *Sci Rep.* – 2017. – Vol. 7 (1). – P. 9002.

316. Long term outcomes for women treated for cervical precancer / M. Arbyn, M. Kyrgiou, J. Gondry [et al.] // *BMJ.* – 2014. – Vol. 348. – P. 7700.

317. Lu, H. Characteristics of bacterial vaginosis infection in cervical lesions with high risk human papillomavirus infection / H. Lu // *J. Int J Clin Exp Med.* – 2015. – Vol. 8 (11). – P. 21080–21088.

318. Management and outcome of cervical cancer diagnosed in pregnancy / C. A. Bigelow, N. S. Horowitz, A. Goodman [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol.

216 (3). – e1-e6.

319. Management of high-risk HPV-positive women for detection of cervical (pre)cancer / R. Luttmer, L.M. De Strooper, R.D. Steenbergen [et al.] // *Expert Rev. Mol. Diagn.* – 2016. – Vol. 16 (9). – P. 961-974.

320. Marshall, W.A. Variations in pattern of pubertal changes in girls / W.A. Marshall, J.M. Tanner // *Arch. Dis. Child. J.* – 1969. – Vol. 44 (235). – P. 291-303.

321. Massad, L.S. More is more: improving the sensitivity of colposcopy / L.S. Massad // *Obstet.Gynecol.*-2006. – Vol. 108. – P.246-247.

322. Maternal Human Papillomavirus and Preterm Premature Rupture of Membranes: A Retrospective Cohort Study / A. Caballero, D. Dudley, J. Ferguson [et al.] // *J. Womens Health (Larchmt)*. – 2019. – Vol. 28 (5). – P. 606-611.

323. McGowin, C.L. The Unique Microbiology and Molecular Pathogenesis of *Mycoplasma genitalium* / C.L. McGowin, P.A. Totten // *J. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 216. – P. 382-388.

324. McIntyre-Seltman, K. Cervical cancer screening in pregnancy / K. McIntyre-Seltman, J.L. Lesnock // *Obstet. Gynecol. ClinNorthAm.* – 2008. – Vol.35. – P. 645-658.

325. McNamee, K.M. Mid-trimester pregnancy loss / K.M. McNamee, F. Dawood, R.G. Farquharson // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* – 2014. – Vol. 41 (1). – P. 87-102.

326. Methylation in Predicting Progression of Untreated High-grade Cervical Intraepithelial Neoplasia / K. Louvanto, K. Aro, B. Nedjai [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 70 (12). – P. 2582-2590.

327. Methylation marker analysis and HPV16/18 genotyping in high-risk HPV positive self-sampled specimens to identify women with high grade CIN or cervical cancer / V.M. Verhoef, D.A. Heideman, F.J. van Kemenade [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2014. – Vol. 135 (1). – P. 58-63.

328. Microvessel proliferation by co-expression of endothelial nestin and Ki-67 is associated with a basal-like phenotype and aggressive features in breast cancer / K. Kruger, I.M. Stefansson, K. Collett [et al.] // *Breast.* – 2013. – Vol. 22. – P. 282-288.

329. Molecular triage of premalignant lesions in liquid-based cervical cytology and

circulating cell-free DNA from urine, using a panel of methylated human papilloma virus and host genes / R. Guerrero-Preston, B. L. Valle, A. Jedlicka A. [et al.] // *Cancer Prev. Res (Phila)*. – 2016. – Vol. 9 (12). – P. 915-924.

330. Monnier-Benoit, S. Dynamics of HPV16 DNA load reflect the natural history of cervical HPV-associated lesions / S. Monnier-Benoit, V. Dalstein, D. Riethmuller // *J Clin Virol*. – 2006. – Vol. 35 (3). – P. 270-277.

331. Multiple HPV infections and viral load association in persistent cervical lesions in Mexican women viruses / Mariel A. Oyervides-Muñoz, Antonio A. Pérez-Maya [et al.] // *Viruses*. – 2020. – Vol. 31. – Iss. 12(4).

332. Multiple human papillomavirus types replicate in 3A trophoblasts / H. You, Y. Liu, N. Agrawal [et al.] // *Placenta*. – 2008. – Vol. 29 (1). – P. 30-38.

333. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy: postpartum histo-pathologic outcome and review of the literature / M. Mailath-Pokorny, R. Schwameis, C. Grimm [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2016. – Vol. 16. – P. 74-80.

334. Obstetric complications after treatment of cervical intraepithelial neoplasia / A. Mitra, L. Kindinger, I. Kalliala [et al.] // *Br. J. Hosp. Med. (Lond)*. – 2016. – Vol. 77 (8). – P. 124-127.

335. O'Connell, C.M. Chlamydia trachomatis Genital Infections / C.M. O'Connell, M.E. Ferone // *Microb Cell*. – 2016. – Vol. 3 (9). – P. 390-403.

336. Oncologic and obstetric outcomes and complications during pregnancy after fertility-sparing abdominal trachelectomy for cervical cancer: a retrospective review / K. Okugawa, H. Kobayashi, K. Sonoda [et al.] // *Int. J. Clin. Oncol*. – 2017. – Vol. 22 (2). – P. 340-346.

337. Oncologic and obstetrical outcomes with fertility-sparing treatment of cervical cancer: a systematic review and meta-analysis / Q. Zhang, W. Li, M. J. Kanis [et al.] // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8 (28). – P. 46580-46592.

338. Overexpression of VEGF165 is associated with poor prognosis of cervical cancer / K.A. Patel, B.M. Patel, A.R. Thobias [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res*. — 2020. — Vol. 46(11). — P. 2397-2406.

339. p16 INK4a and Ki67 expression in normal, dysplastic and neoplastic uterine cervical epithelium and human papillomavirus (HPV) infection / L.N. Calil, M.I. Edelweiss, L. Meurer [et al.] // *Pathol. Res. Pract.* – 2014. – Vol. 210. – P. 482-487.
340. p16/Ki-67 co-expression associates high risk human papillomavirus persistence and cervical histopathology: a 3-year cohort study in China / L. L. Yu, H.Q. Guo, X.Q. Lei [et al.] // *Oncotarget.* – 2016. – Vol. 7 (40). – P. 64810-64819.
341. Parity as a cofactor for high-grade cervical disease among women with persistent human papillomavirus infection: a 13-year follow-up / K. E. Jensen, S. Schmiedel, B. Norrild [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2013. – Vol. 108. – P. 234-239.
342. Performance of human papillomavirus typing test in cervical precancer lesions and cervical cancer screening / S.K. Zhang, X.P. Luo, Z.F. Li [et al.] // *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* – 2020. – Vol. 42 (3). – P. 252-256.
343. Placenta-specific protein expression in human papillomavirus 16/18-positive cervical cancers is associated with tumor histology / E. J. Devor, H.D. Reyes, J. Gonzalez-Bosquet [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2017. – Vol. 27 (4). – P. 784-790.
344. Polatti, F. Bacterial vaginosis, *Atopobium vaginae* and nifuratel / F. Polatti // *Curr. Clin Pharmacol.* – 2012. – Vol. 7 (1). – P. 36-40.
345. Polymorphism of clinical manifestation of HPV infection in the genital mucosa — 3-year retrospective study / M. Mitrea, A. Dmour, L. Hurjui [et al.] // *Rom. J. Morphol. Embryol.* – 2019. – Vol. 60 (4). – P. 1233-1241.
346. Poor Cervical Cancer Screening Attendance and False Negatives. A Call for Organized Screening / M. Castillo, A. Astudillo, O. Clavero [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 22. – № 11 (8). – P. e0161403.
347. Poor reliability of vaginal and endocervical cultures for evaluating microbiology of endometrial cavity in women with chronic endometritis / E. Cicinelli, D. De Ziegler, R. Nicoletti [et al.] // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2009. – Vol. 68 (2). – P. 108-115.
348. Potential diagnostic value of P16 expression in premalignant and malignant cervical lesions / N. Izadi-Mood, K. Asadi, H. Shojaei [et al.] // *J Res Med Sci.* – 2012. – Vol. 17(5). – P. 428-433.

349. Predictive value of p16/Ki-67 immunocytochemistry for triage of women with abnormal Papanicolaou test in cervical cancer screening: a systematic review and meta-analysis / C.C. Chen, L.W. Huang, C.H. Bai, C.C. Lee // *Ann Saudi Med.* – 2016. – Vol. 36 (4). – P. 245-251.

350. Predictive value of volume of cervical tissue removed during ILETZ on subsequent preterm delivery: A cohort study / S.J. Kitson, E. Greig, E. Michael, M. Smith // *Eur. J. Obst., Gyn. Reprod. Biology.* – 2014. – Vol. 180. – P. 51-55.

351. Pregnancy and delivery in women with a high risk of infection in pregnancy / S.V. Barinov, Y.I. Tirskaia, T.V. Kadsyna [et al.] // *Matern Fetal Neonatal Med.* — 2022. — Vol. 35(11). — P. 2122-2127.

352. Pregnancy outcome after cervical conisation: A 2nd retrospective cohort study in the Leuven University Hospital / K. Van Velthoven, W. Poppe, H. Verschuere, M. Arbyn // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod Biol.* – 2017. – Vol. 216. – P. 224-231.

353. Pregnancy outcomes in women with a prior cervical intraepithelial neoplasia grade 3 diagnosis: a nationwide population-based cohort study with sibling comparison design / He W., Sparén P., Fang F. [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 2022. — Vol. 175(2). — P. 210-218.

354. Preterm birth prevention post-conisation: A model of cervical length screening with targeted cerclage / L. Kindinger, M. Kyrgiou, D. Macintyre [et al.] // *PLoS ONE.* – 2016. – Vol. 11 (11). – P. e0163793.

355. Prevalence and Incidence of Human Papillomavirus (HPV) Infection Before and After Pregnancy: Pooled Analysis of the Control Arms of Efficacy Trials of HPV-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine / J. Chen, K. Gopala, P. Akarsh [et al.] // *Open Forum Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 6 (12). – P. 486.

356. Prevalence and risk factors for cervical cancer and pre-cancerous lesions in Rwanda / J.D. Makuza, S. Nsanzimana, M.A. Muhimpundu [et al.] // *Pan Afr Med J.* – 2015. – Vol. 22. – P. 26.

357. Prevalence and risk factors of lower genital tract infections among women in Beijing, China / X. Caiyan, Z. Weiyuan, W. Minghui [et al.] // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2012. – Vol. 38 (1). – P. 310-315.

358. Prevalence of cervical colonization by *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* and *Mycoplasma genitalium* in childbearing age women by a commercially available multiplex real-time PCR: An Italian observational multicentre study / C. Leli, A. Mencacci, M. Latino [et al.] // J. Microbiol. Immunol. Infect. – 2018. – Vol. 51 (2). – P. 220-225.

359. Prevalence of human papillomavirus infection in pregnant versus non-pregnant women in Brazil / M.M. Salcedo, A.P. Damin, G. Agnes [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2015. – Vol. 292 (6). – P. 1273-1278

360. Prevalence of Human Papillomavirus subtypes 16 and 18 among Yemeni Patients with Cervical Cancer / H.G. Ahmed, S.H. Bensumaidea, F.D. Alshammari [et al.] // Asian Pac J Cancer Prev. – 2017. – Vol.18 (6). – P. 1543-1548.

361. Prevalence of sexually transmitted pathogens associated with HPV infection in cervical samples in a Mexican population / M.C. Mariana, C.P. Adriana, C.B. Alma [et al.] // J. Med. Virol. – 2015. – Vol. 87 (12). – P. 2098-2105.

362. Primary study on the relationship between high-risk HPV infection and vaginal cervical microbiota / Z. Zhang, D. Zhang, B. B. Xiao, R. Zhang // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. – 2018. – Vol. 53 (7). – P. 471-480.

363. Prognostic significance of co-overexpression of *BCL-2* and *c-erbB-2/neu* in uterine cervix carcinomas and premalignant lesions / Z. Protrka, S. Arsenijević, P. Arsenijević [et al.] // Med Glas (Zenica). – 2012. – Vol. 9(2). – P. 248-55.

364. Prognostic Significance of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Her-2 Protein in the Genesis of Cervical Carcinoma / A.H. Rahmani, A.Y. Babiker, M.A. Alsahli [et al.] // Open Access Maced J. Med. Sci. - 2018. - Vol.6(2). - P.263-268.

365. Prognostic value of p16-INK4A protein in women with negative or CIN1 histology result: A follow-up study / A. Pacchiarotti, F. Ferrari F., P. Bellardini [et al.] // Int. J. Cancer. – 2014. – Vol. 134. – P. 897-904.

366. Progression of HPV infection to detectable cervical lesions or clearance in adult women: Analysis of the control arm of the VIVIANE study / R. Skinner, C.M. Wheeler, B. Romanowski [et al.] // Int. J. Cancer. – 2016. – Vol. 138 (10). – P. 2428-2438.

367. Proportion of cervical excision for cervical intraepithelial neoplasia as a predictor of pregnancy outcomes / M. Kyrgiou, G. Valasoulis, S. M. Stasinou [et al.] // *Intern. J. Gyn. Obst.* – 2015. – Vol. 128. – P. 141-147.

368. Recurrent miscarriage and cervical human papillomavirus infection / C. Ticconi, A. Pietropolli, G. Fabbri [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2013. – Vol. 70 (5). – P. 343-346.

369. Relation of cervical cancer with the results of human papillomavirus (HPV) screening carried out via hybrid capture 2 method on 52.000 women in Erzurum / B. Göktuğ Kadioğlu, E. Çınar Tanrıverdi, H. Alay, M. Uçar // *Mikrobiyol Bul.* – 2018. – Vol. 52 (4). – P. 367-375.

370. Ricci, C. Locally Advanced Cervical Cancer in Pregnancy: Overcoming the Challenge. A Case Series and Review of the Literature / C. Ricci, G. Scambia, R. De Vincenzo // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2016. – Vol. 26 (8). – P. 1490-1496.

371. Risk factors for abnormal cervical cytology in pregnant women attending the high-risk obstetrics clinic at the University Hospital in San Juan, Puerto Rico / J. Seda, Y. Avellanet, F.J. Roca, E. Hernández [et al.] // *P R Health Sci J.* – 2011. – Vol. 30 (1). – P. 14-7.

372. Risk factors for human papillomavirus infection, cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer: an umbrella review and follow-up Mendelian randomisation studies / S.J. Bowden, T. Doulgeraki, E. Bouras [et al.] // *BMC Medicine.* — 2023. — Vol. 21. — 274.

373. Risk of high-grade precancerous lesions and invasive cancers in high-risk HPV-positive women with normal cervix or CIN at baseline-A population-based cohort study / S. Mittal, P. Basu, R. Muwonge [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2017. – Vol. 140 (8). – P. 1850-1859.

374. Risk of high-risk human papillomavirus infection and cervical precancerous lesions with past or current trichomonas infection: a pooled analysis of 25,054 women in rural China / R.M. Feng, M. Wang, J. Smith [et al.] // *J Clin Virol.* – 2018. – Vol. 99. – P. 84–90.

375. Role of cervical cancer screening during prenatal checkups for infectious

diseases: A retrospective, descriptive study / Y. Maruyama, A. Sukegawa, H. Yoshida [et al.] // *J Int Med Res.* — 2022. — Vol. 50(5): 3000605221097488.

376. Role of IL-10 and TGF- β 1 in local immunosuppression in HPV-associated cervical neoplasia / K. Torres-Poveda, M. Bahena-Roman, C. Madrid-Gonzalez [et al.] // *World J Clin Oncol.* — 2014. — Vol. 5 (4). — P. 753-763.

377. Screening for Bacterial Vaginosis in Pregnant Adolescents and Women to Prevent Preterm Delivery: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force / Kahwati L.C., Clark R., Berkman N. [et al.] // *JAMA.* — 2020. — Vol. 323(13). — P. 1293-1309.

378. Semi-quantitative HPV viral load in patients with ASC-US cytology: viral load correlates strongly with the presence of CIN but only weakly with its severity / S.J. Lee, W.Y. Kim, S.H. Shim [et al.] // *Cytopathology.* — 2015. — Vol. 26(1). — P. 19-25.

379. Serial measurement of type-specific human papillomavirus load enables classification of cervical intraepithelial neoplasia lesions according to occurring human papillomavirus-induced pathway / S. Verhelst, W. Poppe, J. Bogers, C. Depuydt // *Eur. J. Cancer Prev.* - 2017. — Vol. 26. — P. 156–164.

380. Serial typespecific human papillomavirus (HPV) load measurement allows differentiation between regressing cervical lesions and serial virion productive transient infections / C.E. Depuydt, J. Jonckheere, M. Berth [et al.] // *Cancer Medicine.* — 2015. — - Vol. 4. — P. 1294-1302.

381. Severe cervical inflammation and high-grade squamous intraepithelial lesions: a cross-sectional study / T. Long, L. Long, Y. Chen, Y. Li [et al.] // *Arch Gynecol Obstet.* — 2021. — Vol. 303, № 2. — P. 547-556.

382. Shaki, O. A study on cervical cancer screening in asymptomatic women using Papanicolaou smear in a tertiary care hospital in an urban area of Mumbai, India / O. Shaki, B.K. Chakrabarty, N. Nagaraja // *J. Family Med. Prim. Care.* — 2018. — Vol. 7 (4). — P. 652-657.

383. Sharma, P. A study on risk factors of cervical cancer among patients attending a tertiary care hospital: A case-control study / P. Sharma, S.M. Pattanshetty // *Clinical Epidemiology and Global Health.* — 2018. — Vol. 6. — P. 83-87.

384. Shukla, S. p53 and bcl2 expression in malignant and premalignant lesions of uterine cervix and the r correlation with human papilloma virus 16 and 18 / S. Shukla, J. Dass, M. Pujani // *South Asian J. Cancer.* – 2014. – Vol. 3 (1). – P. 48-53.
385. Skoczyński, M. Co-occurrence of human papillomavirus (HPV) in newborns and their parents / M. Skoczyński, A. Goździcka-Józefiak, A. Kwaśniewska // *BMC Infect Dis.* – 2019. – Vol. 19 (1). – P. 930.
386. Smola, S. Immune deviation and cervical carcinogenesis / S. Smola // *Papillomavirus Res.* – 2019. – Vol. 7. – P. 164-167.
387. Socioeconomic and lifestyle factors associated with HPV infection in pregnant women: a matched case-control study in Beijing, China / X. Liang, X. Carroll, W. Zhang [et al.]. // *Reprod. Health.* – 2018. – Vol. 15 (1). – P. 200.
388. Study on clinical management of HPV(+)/Pap(-) during cervical cancer screening / A.J. Huang, Y. Zhao, X.L. Zou [et al.] // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2017. – Vol. 52 (11). – P. 745-750.
389. Systematic review and meta-analysis of studies evaluating the performance of point-of-care tests for human papillomavirus screening / H. Kelly, P. Mayaud, M. Segondy [et al.] // *Sex Transm Infect.* – 2017. – Vol. 93 (S 4). – S. 36-45.
390. Tang, S.C. BAG-1, an anti-apoptotic tumour marker / S.C. Tang // *IUBMB Life.* – 2002. – Vol. 53 (2). – P. 99-105.
391. Team Reading (Peer Review) of Suspicious/Positive Slides for Continuous Quality Improvement in Cervical-Vaginal Cytology: A Comparison between Methods and Indicators / A. Placidi, P. Capparucci, A. Di Luzio [et al.] // *Acta Cytol.* – 2016. – Vol. 60 (5). – P. 458-464.
392. The association between adverse pregnancy outcomes and maternal human papillomavirus infection: A systematic review protocol / J. Niyibizi, N. Zanré, M.H. Mayrand, H. Trottier // *Systematic Reviews.* – 2017. – Vol. 6 (1). – S13643.
393. The association of uterine cervical microbiota with an increased risk for cervical intraepithelial neoplasia in Korea / H.Y. Oh, B.S. Kim, S.S. Seo [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2015. – Vol. 21 (7). – P. 674.
394. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of primary human

papillomavirus cervical screening in England: Extended follow-up of the ARTISTIC randomised trial cohort through three screening rounds / H. Kitchener, K. Canfell, C. Gilham [et al.] // *Health Technol. Assess.* – 2014. – Vol. 18 (1). – P. 196.

395. The estimated lifetime probability of acquiring human papillomavirus in the United States / H.W. Chesson, E.F. Dunne, S. Hariri, L.E. Markowitz // *Sex. Transm. Dis.* – 2014. – Vol. 41 (11). – P. 660-664.

396. The evolution of endometrial carcinoma classification through application of immunohistochemistry and molecular diagnostics: past, present and future / E.A. Goebel, A. Vidal, X. Matias-Guiu, G.C. Blake // *Virchows Arch.* – 2017. – Vol. 472 (6). – P. 885-896.

397. The high-risk HPV oncogene E7 upregulates miR-182 expression through the TGF- β /Smad pathway in cervical cancer / J. Chen, Y. Deng, L. Ao [et al.] // *Cancer Lett.* — 2019. — Vol. 460. — P. 75-85.

398. The impact of high-risk HPV genotypes other than HPV 16/18 on the natural course of abnormal cervical cytology: a koreanhpv cohort study / K.A. So, M.J. Kim, K.H. Lee [et al.] // *Cancer Res. Treat.* – 2016. – Vol. 48 (4). – P. 1313-1320.

399. The incidence of cervical intraepithelial neoplasia in a population of pregnant women with an abnormal cytology / D. Pruski, B. Malkowska-Walczak, A. Paluszkiewicz, W. Kedzia // *Ginekol. Pol.* – 2017. – Vol. 88 (1). – P. 20-23.

400. The Influence of Psychological Stress on HPV Infection Manifestations and Carcinogenesis / L. Lugović-Mihić, H. Cvitanović, I. Djaković [et al.] // *Cell Physiol Biochem.* – 2021. – Vol. 55 (S2). – P. 71-88.

401. The phenotype of spontaneous preterm birth: application of a clinical phenotyping tool / T.A. Manuck, M.S. Esplin, J. Biggio [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 212 (4). – e1-487.

402. The potential role of HPV vaccination in the prevention of infectious complications of pregnancy / U. Bonde, J.S. Joergensen, O. Mogensen, R.F. Lamont // *Expert Rev. Vaccines.* – 2014. – Vol. 13 (11). – P. 1307-1316.

403. The practical guide: Identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. Bethesda, Md.: National Institutes of Health, National Heart, Lung,

and Blood Institute, NHLBI Obesity Education Initiative, North American Association for the Study of Obesity / North American Association for the Study of Obesity., National Heart, Lung, and Blood Institute., National Institutes of Health (U.S.), & NHLBI Obesity Education Initiative. — 2000.

404. The presence of human papillomavirus (HPV) in placenta and/or cord blood might result in Th2 polarization / H.M. Koskimaa, A. Paaso, M.J.P. Welters [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 36 (8). – P. 1491-1503.

405. The prevalence and risk of human papillomavirus infection in pregnant women / P. Liu, L. Xu, Y. Sun, Z. Wang // *Epidemiol. Infect.* – 2014. – Vol. 142 (8). – P. 1567-1578.

406. The road ahead for cervical cancer prevention and control / J.E. Tota, A.V. Ramana-Kumar, Z. El-Khatib [et al.] // *Curr. Oncol.* – 2014. – Vol. 21 (2). – P. 255-264.

407. The role of infection in miscarriage / S. Giakoumelou, N. Wheelhouse, K. Cuschieri [et al.] // *Hum. Reprod. Update.* – 2016. – Vol. 22 (1). – P. 116-133.

408. The thickness and volume of Iletz specimens can predict the relative risk of pregnancy-related morbidity / S. Khalid, E. Dimitriou, R. Conroy [et al.] // *BJOG.* – 2012. – Vol. 119. – P. 685-691.

409. The vaginal microbiome during pregnancy and the postpartum period in a European population / D.A. Macintyre, M. Chandiramani, Y.S. Lee [et al.] // *Scientific Reports.* – 2015. – Vol. 5. – P. 8988.

410. The variable clinicopathological categories and role of human papillomavirus in cervical adenocarcinoma: A hospital based nation-wide multi-center retrospective study across China / W. Chen, A. Molijn, W. Enqi [et al.] // *Int J Cancer.* – 2016. – Vol. 139 (12). – P. 2687-2697.

411. Tielsch, J.M. Global Incidence of Preterm Birth / J.M. Tielsch // *Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser.* – 2015. – Vol. 81. – P. 9-15.

412. Treatment attitudes for Belgian women with persistent trichomonas vaginalis infection in the VlaResT study / G. Donders, K. Ruban, C. Depuydt [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 68. – P. 1575–1580.

413. Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: Patients Preferences for

Surgery or Immunotherapy with Imiquimod / M.M. Koeneman, B.A. Essers, C.G. Gerestein [et al.] // *J. Immunother.* – 2017. – Vol. 40. – P. 148-153.

414. Triage of high-risk HPV positive women in cervical cancer screening / R.M. Ebisch, A.G. Siebers, R.P. Bosgraaf [et al.] // *Expert Rev Anticancer Ther.* – 2016. – Vol. 16 (10). – P. 1073-1085.

415. Triage of HPV-positive women in Norway using cytology, HPV16/18 genotyping and HPV persistence / M. Arbyn, R. Rezhake, S. Yuill S., K. Canfell // *Br. J. Cancer.* – 2020. – Vol. 122 (11). – P. 1577-1579.

416. Triaging HPV-positive women with normal cytology by p16/Ki-67 dual-stained cytology testing: baseline and longitudinal data / M.H. Uijterwaal, N.J. Polman, B.I. Witte [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2015. – Vol. 136 (10). – P. 2361-2368.

417. Tumor Neovascularization and Developments in Therapeutics / Y. Katayama, J. Uchino, Y. Chihara [et al.] // *Cancers (Basel).* – 2019. – Vol. 11 (3). – P. 316.

418. Ueda, Y. Postpartum outcome of cervical intraepithelial neoplasia in pregnant women determined by route of delivery / Y. Ueda, T. Enomoto, T. Miyatake // *Reprod Sci.* – 2009. – Vol. 16 (11). – P. 1034-1039.

419. Ujević, B. Prevalence of infection with *Neisseria gonorrhoeae* or *Chlamydia trachomatis* in acute mucopurulent cervicitis / B. Ujević, J.C. Habek, D. Habek // *Arh Hig Rada Toksikol.* – 2009. – Vol. 60 (2). – P. 197-203.

420. Use of locally delivered dequalinium chloride in the treatment of vaginal infections: a review / W. Mendling, E. Weissenbacher, S. Gerber [et al.] // *Arch Gynecol Obstet.* – 2016. – Vol. 293. – P. 469–484.

421. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: Interim clinical guidance / W.K. Huh, K.A. Ault, D. Chelmow [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 125. – P.330-337.

422. Vaginal progesterone vs. Cervical cerclage for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix, previous preterm birth, and singleton gestation: A systematic review and indirect comparison metaanalysis / A. Conde-Agudelo, R. Romero, K. Nicolaidis [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 208.

– P. 1-42.

423. Vaginosis-associated bacteria and its association with HPV infection / P. Romero-Morelos, C. Bandala, J. Jiménez-Tenorio, M. Valdespino-Zavala // *Med Clin (Barc)*. – 2019. – Vol. 152 (1). – P. 1-5.

424. Value of p16(INK4a) and Ki-67 immunohistochemical staining in cervical intraepithelial neoplasia grade 2 biopsies as biomarkers for cervical intraepithelial neoplasia grade 3 in cone results / E. Miralpeix, J. M. Sole-Sedeno, G. Mancebo [et al.] // *Anal. Quant. Cytopathol. Histopathol.* – 2016. – Vol. 38 (1). – P. 1-8.

425. Wang, Y. Anxiety and depression are risk factors for recurrent pregnancy loss: a nested case-control study / Y. Wang, Z. Meng, J. Pei // *Health Qual Life Outcomes*. – 2021. – Vol. 19, N. 1. – P. 78.

426. Wentzensen, N. Biomarkers for cervical cancer prevention programs: the long and winding road from discovery to clinical use / N. Wentzensen, M. Silver // *J. Low Genit Tract Di.* – 2016. – Vol. 20 (3). – P. 191-194.

427. Wessman, M. Bacterial vaginosis, human papilloma virus and herpes viridae do not predict vaginal HIV RNA shedding in women living with HIV in Denmark / M. Wessman, K. Thorsteinsson, J. S. Jensen // *BMC Infect Dis.* – 2017. – Vol. 17 (1). – P. 376.

428. When is there no benefit in performing a biopsy in the suspicion of intraepithelial lesions of the cervix? / M.P. Bonow, L.M. Collaço, A.P. Percicote, R.M. Zanine // *Rev Bras Ginecol Obstet.* — 2022. — Vol. 44(3). — P. 272-279.

429. Which are more correctly diagnosed: conventional Papanicolaou smears or Thinprep samples? A comparative study of 9 years of external quality-assurance testing / M.C. Cummings, L. Marquart, A. Pelecanos [et al.] // *Cancer Cytopathol.* – 2015. – Vol. 123 (2). – P. 108-116.

430. WHO, Geneva, 2012. The Bethesda System.

431. Wiesenfeld, H.C. Mycoplasma genitalium in Women: Current Knowledge and Research Priorities for This Recently Emerged Pathogen / H.C. Wiesenfeld, L.E. Manhart // *J Infect Dis.* – 2017. – Vol. 15. – P. 389-395.

432. Wilson, J. Managing recurrent bacterial vaginosis / J. Wilson // *Sex. Transm.*

Infect. – 2004. – Vol. 80 (1). – P. 8-11.

433. WMA declaration of Helsinki – ethical principles for medical research involving human subjects [электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects>.

434. Women's Management of Recurrent Bacterial Vaginosis and Experiences of Clinical Care: A Qualitative Study / J. Bilardi, S. Walker, R. McNair [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 24. – №11 (3). – P. e0151794.

435. Worldwide prevalence of human papillomavirus among pregnant women: a systematic review and meta-analysis / A. Ardekani, M. Sepidarkish, A. Mollalo [et al.] // Rev Med Virol. – 2023. - №33(1). - P. 2374.

436. Zacharis, K. Human Papilloma Virus (HPV) and Fertilization: A Mini Review / K. Zacharis, C. Messini, G. Anifandis // Medicina (Kaunas). – 2018. – Vol. 54 (4). – P. 50.

437. Zigmond, A.S. The hospital anxiety and depression scale / A.S. Zigmond, R.P. Snaith // Acta Psychiatr Scand. — 198. — Vol. 67(6). — P. 361-70.