

*На правах рукописи*



**Петренко Валентина Сергеевна**

**ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОК С ЦЕРВИКАЛЬНЫМИ  
ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ НЕОПЛАЗИЯМИ  
НА ФОНЕ ВПЧ-ИНФЕКЦИИ, ДИСБИОЗА ВЛАГАЛИЩА  
И МИКРОНУТРИЕНТНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Краснодар – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России)

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, профессор  
**Карахалис Людмила Юрьевна**

**Официальные оппоненты:**

**Зароченцева Нина Викторовна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор РАН, государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского», заместитель директора по научной работе;

**Енькова Елена Владимировна**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии № 2, заведующий кафедрой.

**Ведущая организация:** федеральное государственное автономное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ДПО РМАНПО Минздрава России).

Защита состоится «15» сентября 2026 г. в 14.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.014.03 на базе ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (350063 г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4, тел. (861) 2625018)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (<http://www.ksma.ru>) ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 года.

Ученый секретарь  
диссертационного совета 21.2.014.03  
доктор медицинских наук,  
профессор



Мингалева Наталия Вячеславовна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы научного исследования.** Скрининг заболеваний шейки матки повлиял на диагностику и внедрение в практику подходов, способствовавших снижению заболеваемости в разном возрасте [Chatterjee P.V. et al., 2024; Swanson A.A., Pantanowitz L., 2024]. По данным ВОЗ, рак шейки матки является 4-ым по распространенности, составляя более 600 тысяч новых случаев за 2022 год [Диль О.С. и др., 2024; WHO: human papillomavirus and cancer, 2024]. Появление регулирующих документов с внедрением The Bethesda System (TBS) улучшило контроль за лабораторными и цитологическими исследованиями [Пахарукова М.И., Юшков Б.Г., 2024; Nayar R., Wilbur D.C., 2017]. На этапах получения мазков, биопсии, их обработки, все еще регистрируется высокая частота ложноотрицательных результатов (14–35 %), чувствительность и специфичность при определении цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN II+) составляет 60–95 % [Saraiya M. et al., 2021; Staats P.N. et al., 2019]. Понимание биологии вируса папилломы человека (ВПЧ), его связи с раком шейки матки позволило внедрить унифицированную TBS, подразделяя интраэпителиальные нарушения на высокую и низкую степень градации [Прилепская В.Н. и др., 2021; Аттоева Д.И. и др., 2021; Pangarkar M.A., 2022], что унифицировало подход к оценке гистологии и цитологии [Feldman S. et al., 2022]. Кольпоскопия получила наиболее широкое распространение [Кира Е.Ф. и др., 2025; McGee A.E. et al., 2023; Alimena S. et al., 2023], но при этом отсутствует комплексная оценка типирования ВПЧ в зависимости от возраста и степени выраженности изменений шейки матки.

В последнее время актуализированы подходы к изучению микробиоты влагалища, влиянию её на патогенез патологических состояний [Минкина Г.Н., 2024; Gómez-García A.M. et al., 2024; The integrative Human Microbiome Project, 2019], в том числе связанных с микронутриентной недостаточностью. Имеющиеся исследования недостаточно отражают картину дисбиоза у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями (CIN) шейки матки, в связи с отсутствием соответствующих исследований.

**Степень научной разработанности темы.** Имеются попытки оценки состояния микробиоты влагалища при CIN разной степени [Кира Е.Ф. и др., 2025; Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К., 2024; Ahrodia T. et al., 2022]. Однако динамические изменения микробиоты остаются недооцененными, что предполагает их дальнейшее изучение [Dothard M.I. et al., 2023; Brennan C. et al., 2024] и поиск факторов, влияющих на развитие дисбиотических состояний. С этой целью необходимо использовать микробиом-ассоциированный подход в оценке взаимосвязи бактериального вагиноза (БВ) и ВПЧ инфекции [Muwonge R. et al., 2020; Gholizadeh O. et al., 2023]. Персистенция ВПЧ усиливает деструктивные изменения влагалищной экосистемы, дисрегулируя клеточный цикл, подавляя апоптоз, нарушая иммунную защиту, реализуя онкогенный потенциал данных

изменений [Molina M.A. et al., 2024]. Снижение *Lactobacillus* и преобладание *G. vaginalis*, сопряжены с высоким риском инфицирования ВПЧ и развитием CIN [Zhang Z. et al., 2024; Amaris W.M.F. et al., 2024]. В связи с чем изучение ВПЧ-ассоциированных CIN с учетом состояния микробиоты влагалища, микронутриентного статуса, является актуальным.

**Цель исследования:** оптимизировать алгоритмы ведения пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями с учетом возраста, состояния микробиоты влагалища и микронутриентного статуса.

Достижение поставленной в работе цели предполагает решение **следующих задач:**

1. Провести ретроспективный комплексный анализ методов диагностики при заболеваниях шейки матки у пациенток разного возраста (от 18 до 55 лет).

2. Обосновать значимость факторов, влияющих на развитие цервикальных интраэпителиальных неоплазий, ассоциированных с вирусом папилломы человека.

3. Выявить приоритетные типы ВПЧ у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями в зависимости от возраста.

4. Изучить состояние микробиоты влагалища и микронутриентный статус у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями, сравнив со здоровыми женщинами.

5. Сравнить данные гистологического исследования предварительной биопсии и эксцизионного материала, результатов цитологии, кольпоскопической картины с уровнем маркеров экспрессии Ki-67 и p16/INK4a, учитывая состояние микробиоты влагалища и уровень микронутриентов у пациенток, инфицированных вирусом папилломы человека

6. Разработать комплексную терапию цервикальных интраэпителиальных неоплазий, реализовав её в разработанные и внедренные алгоритмы, оценив их эффективность.

**Научная новизна исследования:**

1. Впервые проведен сравнительный ретроспективный и проспективный анализ методов диагностики у пациенток разного возраста (18–25, 26–35, 36–55 лет) с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями, который доказал диагностические преимущества гистологического анализа эксцизионного материала на фоне определения состояния микробиоты влагалища, уровня микронутриентов, экспрессии Ki-67 и p16/INK4a.

2. Определены приоритетные типы вируса папилломы человека в зависимости от возраста пациенток на региональном уровне: 16 тип чаще определялся в 18–25 лет, 31-ый в 26–35 лет, 33-ий в 36–55 лет, 18-ый в 18–25 лет. Наиболее часто 16 и 18 типы ВПЧ выявлены у пациенток 18–25 лет.

3. Впервые изучена частота сочетания цервикальных интраэпителиальных неоплазий с другими пролиферативными заболеваниями репродуктивной системы. Наиболее часто сочетались цервикальная интраэпителиальная неопла-

зия и доброкачественная дисплазия молочной железы во всех возрастных группах, с наиболее высоким показателем (26,73 %) в возрасте 36–55 лет.

4. Впервые у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями определен дефицит цинка (у 86,96 %) при сниженных его значениях ( $609,32 \pm 22,45$  мкг/л), витамина D<sub>3</sub> (у 42,85 %) при средних его показателях  $34,29 \pm 14,01$  нг/мл, при помощи факторного анализа показано, что тяжесть процесса коррелирует с дефицитом цинка ( $r = -0,87$ ), селена ( $r = 0,93$ ), железа ( $r = 0,78$ ), витаминов D<sub>3</sub> ( $r = -0,86$ ) и B<sub>9</sub> ( $r = 0,88$ ).

5. У пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями микронутриентная недостаточность сочетается с бактериальным вагинозом: у 74,58 % в 18–25 лет, у 80,21 % в 26–35 лет, у 84,08 % в 36–55 лет, что способствует нарушению влагалищной микробиоты, проявляясь типом микробного сообщества (CST) III. Частота дисбиоза нарастает по мере прогрессирования CIN.

6. Проведение стандартной терапии цервикальных интраэпителиальных неоплазий с использованием витаминно-минеральных комплексов, пробиотических лактобактерий, способствует элиминации ВПЧ у 94,0 %, нормализации типа микробного сообщества от CST III до CST I.

**Теоретическая и практическая значимость работы:** Выявлены наиболее часто встречающиеся типы ВПЧ в группах разного возраста, что подтверждает необходимость использования с целью профилактики рака шейки матки квадριвалентной вакцины. Разработана концепция влияния микронутриентного дефицита на состояние микробиоты влагалища, усугубляющее течение цервикальных интраэпителиальных неоплазий у пациенток, инфицированных ВПЧ. Доказано, что нарушения микробиоты влагалища обусловлены высокими показателями сочетания ВПЧ и имеющегося бактериального вагиноза (52,38 %), и вульво-вагинального кандидоза (ВВК) (28,21 %). При сочетании ВПЧ с БВ и ВВК лидировал 16 тип соответственно у 44,83 % и у 38,1 %.

Использование стандартной терапии в сочетании с витаминно-минеральными комплексами, содержащими цинк, селен, железо, витамины D<sub>3</sub> и B<sub>9</sub> и пробиотическими лактобактериями приводит через 3 месяца у 94,0 % к элиминации ВПЧ, что отличается при использовании только стандартной терапии (83,3 %), через 12 месяцев соответственно у 82,0 % и 54,76 %.

**Методология и методы исследования.** Работа включала ретроспективное и проспективное исследование в клинических группах с проведением анализа использованных для постановки диагноза методов: кольпоскопии, цитологии, ВПЧ типирования, гистологии биопсийного и эксцизионного материала, клинико-лабораторного анализа, определения маркеров экспрессии Ki-67 и p16/INK4a, изучения микронутриентной недостаточности, состава микробиоты влагалища и статистического анализа.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Факторы риска развития CIN представляют комплекс поведенческих, инфекционных и метаболических причин: раннее начало половой жизни

( $p = 0,013$ ), число половых партнеров более 6-ти ( $p = 0,011$ ) повышает вероятность инфицирования высокоонкогенными типами ВПЧ, курение ( $p = 0,006$ ) способствует канцерогенам табачного дыма накапливаться в слизи, ослабляя иммунитет, частые ОРВИ в течение жизни и в пубертате ( $p < 0,001$ ) снижают общий иммунитет, а также низкая частота использования гормональной контрацепции ( $p = 0,002$ ), воспаления мочевыделительной системы ( $p = 0,020$ ), высокая частота бактериального вагиноза ( $p < 0,001$ ) создают благоприятную среду для персистенции ВПЧ, усугубляемую недостаточностью цинка, железа, витаминов D<sub>3</sub> и А.

2. У пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями, ассоциированными с папилломавирусной инфекцией, в отличие от здоровых женщин, имеется выраженный дефицит цинка у 86,96 % ( $p < 0,001$ ), нарастающий по мере прогрессирования CIN, дефицит витамина D<sub>3</sub> у 42,85 % ( $p = 0,002$ ), имеется значимая разница в уровнях витамина А ( $p < 0,001$ ) и железа ( $p < 0,001$ ) при незначительном их дефиците соответственно у 10,87 % и 4,35 %, что подтверждено факторным анализом, показавшим высокую степень корреляции цервикальных интраэпителиальных неоплазий с уровнем цинка ( $r = -0,87$ ), железа ( $r = 0,78$ ), селена ( $r = 0,93$ ), витаминами D<sub>3</sub> ( $r = -0,86$ ), С ( $r = -0,82$ ), Е ( $r = 0,89$ ), В<sub>9</sub> ( $r = 0,88$ ), А ( $r = 0,84$ ), что требует дифференцированного подхода к лечению, способствующему восстановлению биоценоза на фоне нарастания частоты дисбиоза по мере прогрессирования CIN от 16,7 % до 82,71 %, способствуя снижению частоты рецидивов.

3. Метод биопсии позволяет поставить диагноз CIN I у 90,0 %; CIN II у 83,33 %; CIN III у 61,54 %; ДЗ у 80,0 % и ЗНО у 7,14 % при этом соответствие частоты совпадения результатов первичной биопсии и эксцизионного материала отмечено у 61,5 % всех обследованных, а при CIN III у 100 %. Частота CIN обусловлена высокими показателями распространения 16 типа ВПЧ: 43,02 % (18–25 лет) – 43,04 % (26–35 лет) – 34,71 % (36–55 лет) и отсутствием изучения влияния дисбиоза влагалища на развитие заболеваний шейки матки и влагалища, ассоциированных с микронутриентной недостаточностью.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Достоверность и обоснованность результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, полностью обеспечены собранным достаточным количеством наблюдений, диагностическими и лабораторными методами исследования, что позволило провести статистический анализ.

Основные результаты были представлены на: Межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «От менархе до менопаузы» (Астрахань, 2024 г.), Всероссийской научно-практической конференции «Амбулаторная акушерско-гинекологическая помощь в сохранении репродуктивного здоровья» (Краснодар, 2024 г.), на XXV Юбилейном Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2024 г.), Региональном собра-

нии акушеров-гинекологов «Современные подходы и инновации в акушерстве и гинекологии (Краснодар, 2025 г.), 19-ом Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2025 г.), на XII Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания» (Сочи, 2025 г.).

В завершённом виде диссертация представлена и обсуждена 27.04.2026 (протокол № 14) на совместном заседании кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 2 и кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 1 ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Диссертационное исследование соответствуют п. 1 «Исследования по изучению эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний», п. 4 «Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний, п. 5 «Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику» паспорта специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

**Внедрение результатов исследования.** Результаты, полученные в рамках эмпирической части представленной работы, были апробированы и внедрены в работу женской консультации перинатального центра ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ООО «Центр кольпоскопии и цервикальной патологии», г. Краснодар, что подтверждается актами внедрения.

**Личный вклад автора.** Личное участие автора заключается в сборе первичного материала (100 %) и анамнеза, проведении всех диагностических методов. Автор лично разработал дизайн, провел обзор источников литературы, сбор и систематизацию полученного при исследовании материала. Полученные в результате данные были подвергнуты анализу в соответствии с самостоятельно разработанными критериями для создания базы и проведения статистического анализа. Все научные положения и выводы автором сформулированы лично.

**Публикации по теме диссертации.** Результаты, полученные при проведении диссертационного исследования, опубликованы в 6 статьях, все в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, или индексируемых базой данных RSCI, или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, и издания приравненные к ним, в том числе 3 – в журналах, индексируемых в международной библиографической и реферативной базе SCOPUS.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 212 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, главу «Дизайн, материалы и методы», три главы собственных исследований, обсуждение результатов проведенного исследования, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список использованной литературы и список иллюстративного материала. Библиографический указатель содержит 301 источник: 68 отечественных работ и 233 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 53 таблицами и 37 рисунками.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Этапы и методы исследования.** Проведено ретроспективное и проспективное исследование (рисунок 1). Перед исследованием получено разрешение НЭК ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России: протокол № 103 от 12.10.2021 г. На I этапе ретроспективно оценены методы диагностики у 1493 пациенток, разделенных на группы: 18–25 лет ( $n = 240$ ); 26–35 лет ( $n = 763$ ); 36–55 лет ( $n = 490$ ). Пациенткам с ВПЧ (609) дана общая характеристика и оценены особенности методов обследования в группах: I-я ( $n = 179$ ) 18–25 лет; II-я ( $n = 309$ ) 26–35 лет; III-я ( $n = 121$ ) 36–55 лет. На II этапе проспективно обследовано 311 пациенток в группах, сформированных по данным гистологии эксцизионного материала: 1 группа (CIN I,  $n = 31$ ); 2 группа (CIN II,  $n = 50$ ); 3 группа (CIN III,  $n = 120$ ); 4 группа (ДЗ,  $n = 96$ ), 5 группа (ЗНО,  $n = 14$ ). Отобрана когорта пациенток с конизацией/эксцизией, составивших группы: А (CIN I,  $n = 6$ ); В (CIN II,  $n = 14$ ); С (CIN III,  $n = 81$ ); D (ЗНО,  $n = 10$ ), Е (ДЗ,  $n = 22$ ), в которых дополнительно определяли маркеры экспрессии Ki-67 и p16/INK4a. На III этапе проспективно в группах: основная I-я ( $n = 92$ ), в дальнейшем разделенная на подгруппы IA ( $n = 50$ ) и IB ( $n = 42$ ), сравнивалась с контрольной II-ой ( $n = 23$ ) здоровых женщин. В основной I группе проведено стандартное обследование с дополнительным изучением уровня витаминов (В<sub>9</sub>, А, С, Е, D<sub>3</sub>), железа, показателей ферритина, микроэлементов цинка и селена, оценено состояние микробиоты влагалища. В контрольной II группе проведено ВПЧ-типирование (Квант 21) и определение витаминов (В<sub>9</sub>, А, D<sub>3</sub>), железа, ферритина, цинка, оценено состояние микробиоты влагалища. В IA и IB подгруппах проведена терапия в соответствии с клиническими рекомендациями: в дополнение к основной тактике, зависящей от тяжести поражения шейки матки, использован инозин пранобекс: по 1000 мг 3 раза 10 дней тремя курсами с интервалами 10 дней. В IA подгруппе дополнительно назначали микронутриенты (цинк, железо, витамины D<sub>3</sub>, В<sub>9</sub>, А, Е), пробиотики. На основании исследования разработаны и внедрены «Алгоритм ведения пациенток с доброкачественными и неопластическими заболеваниями шейки матки в зависимости от возраста» и «Алгоритм выбора терапии у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями при наличии ВПЧ».

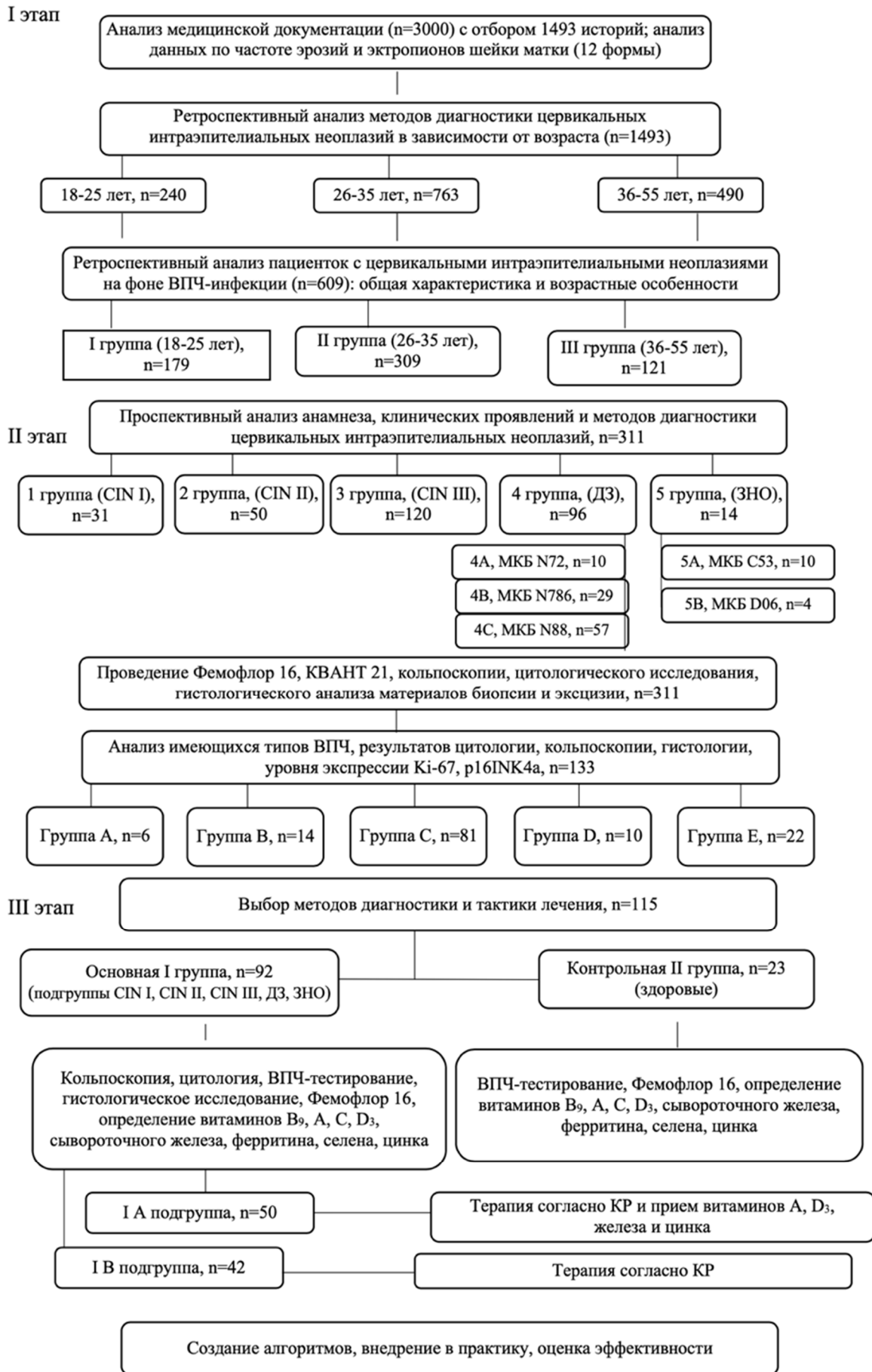


Рисунок 1 – Дизайн исследования

**Критерии включения:** пациентки старше 18 лет, способные выполнять условия протокола, верифицированный диагноз цервикальная интраэпителиальная неоплазия, отсутствие воспалительных процессов гениталий, отсутствие инфекций, передаваемых половым путем, тяжелой экстрагенитальной патологии, подписавших информированное согласие.

**Критерии исключения:** пациентки моложе 18 лет, не подписавшие информированное согласие, имеющие в настоящее время инфекции, передаваемые половым путем, наличие острых воспалительных процессов экстрагенитальной локализации, злокачественные опухоли экстрагенитальной локализации, наличие беременности.

**Критерии включения в контрольную группу:** возраст пациенток от 18 до 45 лет, отсутствие гинекологических заболеваний и тяжелой экстрагенитальной патологии, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Статистический анализ проведен в среде пакета STATISTICA 13.3 (Tibco, USA). Во всех случаях статистического анализа принят уровень статистической значимости  $p = 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Отсутствие статистики по частоте CIN не позволяет оценить масштабы поражения шейки матки. Ретроспективно между разновозрастными группами показано отсутствие отличий в характеристиках менструальной функции ( $p > 0,05$ ), возрасте начала половой жизни, использовании КОК (8,8 %). Курили 41,48 % пациенток (канцерогены повреждают ДНК клеток, способствуя персистенции ВПЧ), характерно наличие более 3-х партнеров в год (48,34 %) и более 6-ти в течение жизни (20,16 %), стресс был у 47,66 % (нарушает общий гомеостаз, негативно влияя на заболеваемость). Выявлены частые инфекции мочевых путей (40,6 %), частый в анамнезе БВ: в 18–25 лет у 74,58 %; в 26–35 лет у 80,21 %; в 36–55 лет у 84,08 %; ВВК у 46,67 % – 46,4 % – 56,33 %; вагинит 52,5 % – 52,82 % – 61,63 %; цервицит: 24,58 % – 25,82 % – 31,22 %; ВЗОМТ у 20,0 % – 20,4 % – 21,43 %. Полученные данные легли в основу гипотезы о влиянии состояния микробиоты на патологию влагалища и шейки матки. Выявлено: CIN I чаще была в 36–55 (48,37 %), как и CIN II (23,47 %), и CIN III (14,08 %). Частота ДЗ увеличивалась с возрастом: в 18–25 лет у 15,83 %; в 26–35 лет у 24,77 %; в 36–55 у 26,73 %. Только в 36–55 лет были ЗНО (2,24 %) и с-г in situ (0,2 %). Изучена роль методов диагностики в формировании диагноза, показавшее: цитология NILM в 36–55 лет (70,82 %) было выше, чем в 18–25 лет (62,5 %) и в 26–35 лет (67,36 %), увеличиваясь с возрастом и, по-видимому, связано с недостатками обследования. L-SIL снижался с возрастом: 18–25 лет (15,83 %), 26–35 лет (10,35 %), 36–55 лет (6,33 %), что вероятно обусловлено снижением активности ВПЧ и иммунитетом, регулярным скринингом, характерным для старшего возраста. H-SIL увеличивалась с возрастом: соответственно 2,92 % – 4,72 % – 5,1 % ( $p > 0,05$ ), что объясняет необходимость обследования до 21 года (рисунок 2).

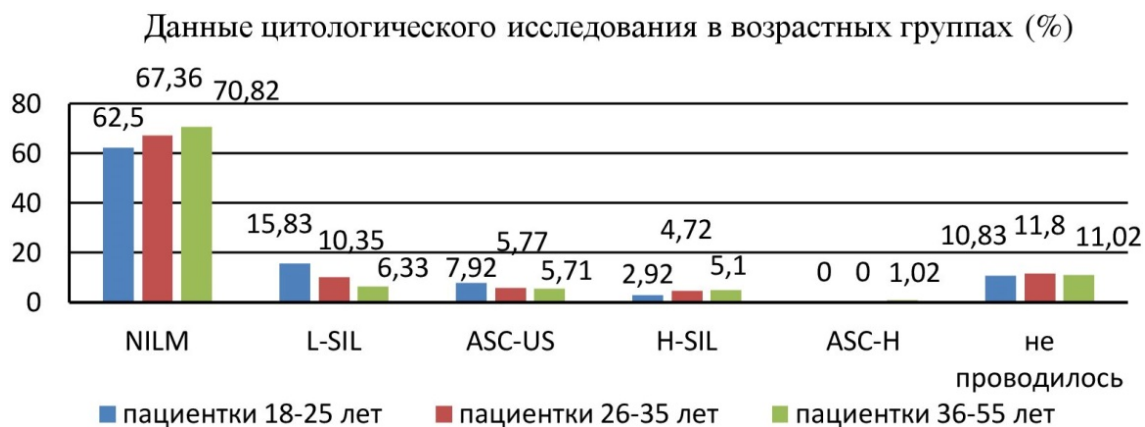


Рисунок 2 – Результаты цитологии в группах разного возраста

Из картин кольпоскопии чаще была АКК 1 ст.: в 18–25 лет у 88,75 %; в 26–35 у 84,4 %; в 36–55 лет у 81,43 %. АКК 2 ст. соответственно у 10,83 % – 10,62 % – 9,18 %; подозрение на инвазию было у 1,23 % в 36–55 лет (рисунок 3). Сравнение картин кольпоскопии и результатов цитологии выявило отличия при NILM между 18–25 и 36–55 летними ( $p = 0,016$ ), подчеркивая растущее с возрастом несоответствие результатов цитологии и кольпоскопии. Сопоставление кольпоскопии и гистологии первичных биоптатов определило отличия между 18–25 и 26–35 летними ( $p = 0,016$ ), 18–25 и 36–55 летними ( $p < 0,001$ ) в частоте ДЗ (выше в 18–25 лет.) Между CIN разной степени и картинами кольпоскопии отличия отсутствовали.



Рисунок 3 – Виды кольпоскопических картин в группах разного возраста

У 41,39 % выделен ВПЧ, чаще 16 типа (15,74 %): в 18–25 лет (42,86 %), в 26–35 лет (37,2 %), в 36–55 лет (35,57 %). «Другие» типы ВПЧ представлены: в 18–35 лет (33, 39, 45, 52, 58), в 26–35 лет (6, 33, 45, 52, 58), в 36–55 лет (6, 31, 45, 52, 58), все относящиеся к ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР), с максимумом в 36–55 лет (61,74 %) (рисунок 4).

Сравнение цитологии и наличия ВПЧ показало: в 18–25 лет 16 тип был у 42,86 %, а у 2,92 % была H-SIL и у 7,92 % ASC-US, L-SIL у 15,83 % и у 62,5 % NILM, что в молодом возрасте требует расширения обследования. В 18–25 лет у 15,03 % выделен 31 тип и у 21,05 % «другие» типы. В 26–35 лет NILM была у 67,36 % и чаще выделены 16 (37,2 %), 31 (15,77 %) и «другие» типы (36,01 %),

что влияет на результаты цитологии. В 36–55 лет у пациенток с NILM (70,82 %) 16 тип был у 35,57 %, «другие» типы у 61,74 %, 33 и 51 типы у 10,07 %. Следовательно, только анализ на ВПЧ и цитология не дают полной картины.

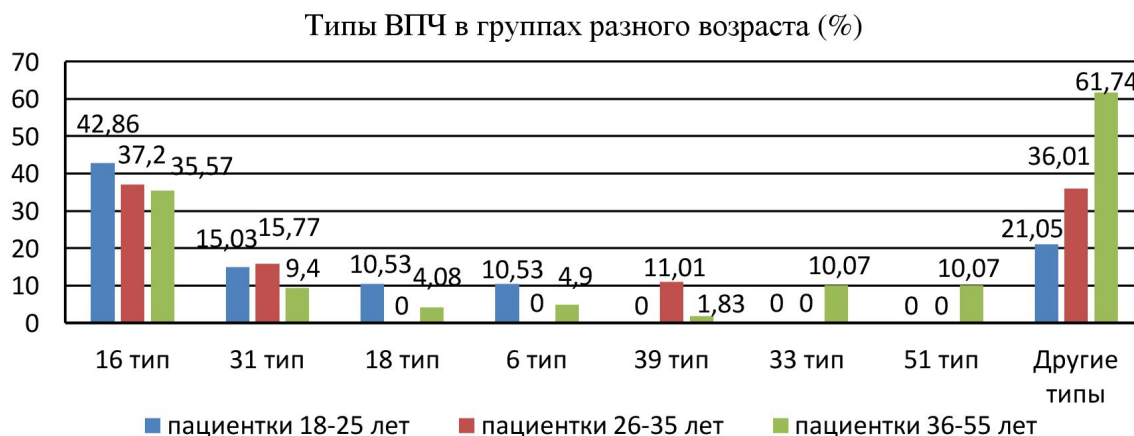


Рисунок 4 – Выделенные типы ВПЧ в группах разного возраста

При АКК 1 ст. в **18–25 лет** ВПЧ был у 52,58 %, при АКК 2 ст. у 76,92 %. Выделенные в 18–25 лет 16 (42,86 %), 31 (15,03 %) и «другие» типы (21,05 %) соответствовали АКК 1 ст. (88,75 %) и АКК 2 ст. (10,83 %). АКК 1 ст. в 18–25 лет соответствовала NILM (64,32 %), L-SIL (14,55 %), ASC-US (7,98 %) и H-SIL (0,94 %), у 69,95 % были ДЗ, у 19,72 % CIN I, у 6,1 % CIN II, у 4,23 % CIN III. Похожая тенденция была и в **26–35 лет**: АКК 1 ст. была у 84,4 %; АКК 2 ст. у 10,62 %, ВПЧ при АКК 1 ст. был у 38,98 % (недостаточно ниже, чем в 18–25 лет) и при АКК 2 ст. у 86,42 %. При АКК 1 ст. NILM была у 72,52 %; L-SIL у 9,63 %; ASC-US у 5,43 % пациенток; H-SIL у 0,31 %. При АКК 2 ст. NILM была у 29,63 %; L-SIL у 17,28 %; ASC-US у 7,41 %; H-SIL у 35,8 %. При этом АКК 1 ст. ассоциировалась с ДЗ (79,35 %), CIN I (12,42 %), CIN II (6,21 %), CIN III у 2,02 %. АКК 2 ст. – CIN III (33,33 %), CIN II (27,16 %) и ДЗ (25,93 %), что требует поиска новых факторов риска (особенно у молодых пациенток, не реализовавших детородную функцию). В **36–55 лет** частота АКК 1 ст. была самой низкой (81,43 %), как и частота АКК 2 ст. (9,18 %) при подозрении на инвазию (1,23 %). При АКК 1 ст. у 75,44 % было NILM, у 5,76 % L-SIL, ASC-US у 5,76 %, у 0,75 % H-SIL и у 0,75 % ASC-H. ВПЧ при АКК 1 ст. был у 21,84 %, что отличает поздний репродуктивный возраст от раннего и характеризуется меньшим числом пациенток с ВПЧ. При АКК 2 ст. ВПЧ был у 68,89 %, что в 3 раза выше, чем при АКК 1 ст. Ассоциировалась АКК 2 ст. чаще всего с ДЗ (33,33 %), CIN III (28,89 %), CIN II (20,0 %), CIN I (8,89 %) и у 8,89 % были ЗНО. В 36–55 лет при картине неспецифической кольпоскопии, ВПЧ был у 19,05 %, отсутствовал у 47,62 %, не исследован у 33,33 %, а гистология была ДЗ шейки матки, в связи с чем проведено углубленное изучение среди пациенток с ВПЧ.

Среди пациенток с ВПЧ (n = 609) у 41,4 % был 16 тип, у 16,3 % 31-ый и у 10,3 % 18 тип. Один тип был у 60,6 %; два у 23,96 %; три у 8,9 %; четыре у 5,1 %, пять у 1,1 %, шесть у 0,5 % и семь у 0,2 %. ВПЧ 16 типа характерен для

всех картин кольпоскопии: АКК 1 ст. (37,23 %), АКК 2 ст. (55,83 %), АКК неспец. (50,9 %), ДКК (57,14 %). Выделенный ВПЧ ассоциировался у 16,1 % с CIN I, у 15,9 % с CIN II и у 13,0 % с CIN III. При этом NILM было у 56,2 %; L-SIL у 15,9 %; H-SIL у 9,7 %. Хочется отметить: сравнение картин кольпоскопии с цитологией и гистологией в обоих случаях выявило умеренную значимую взаимосвязь ( $p < 0,001$ ). У 52,38 % на фоне БВ в анамнезе, была АКК 1 ст. (51,28 %) и АКК 2 ст. (55,0 %). Анализ показал: чаще среди них было NILM (59,25 %), а H-SIL, ASC-US, ASC-H были соответственно у 9,4 % – 5,33 % – 0,31 %.

Практически каждая 10-я пациентка с ВПЧ и БВ имела высокую степень поражения шейки матки, что связано, скорее всего, с дисбиозом влагалища и возможно с микронутриентной недостаточностью. Данные гистологии показали, что частота CIN I – CIN II – CIN III была соответственно у 18,81 % – 16,93 % – 13,79 %. Наиболее высоким (без значимой разницы,  $p = 0,070$ ) был уровень 16 типа у пациенток с БВ (44,3 %) против пациенток без БВ (37,59 %). Значимые отличия между имеющими (с более высокими показателями) и не имеющими БВ выявлены в уровне 39 ( $p = 0,011$ ), 52 ( $p = 0,029$ ), 59 ( $p = 0,008$ ) типов, что скорее всего и определило у пациенток с ВПЧ и БВ высокую частоту АКК 1 ст. (75,55 %) и АКК 2 ст. (78,97 %).

Анализ в проспективной группе также выявил высокий уровень 16 типа: I группа (43,02 %), II-я (43,04 %), III-я (34,71 %) без статистической разницы ( $p = 0,250$ ), являющийся самым распространенным в мире и ассоциированный с раком шейки матки [J. Wang et al., 2019]. Отличия были в частоте 31 типа: в I группе у 20,67 %, во II-ой у 16,83 % и в III-ей у 8,26 % ( $p = 0,016$ ); 33 типа, соответственно у 9,5 % – 9,71 % – 10,74 % ( $p = 0,032$ ), 52-го ( $p = 0,017$ ) и 56 ( $p = 0,007$ ) типов (рисунок 5).

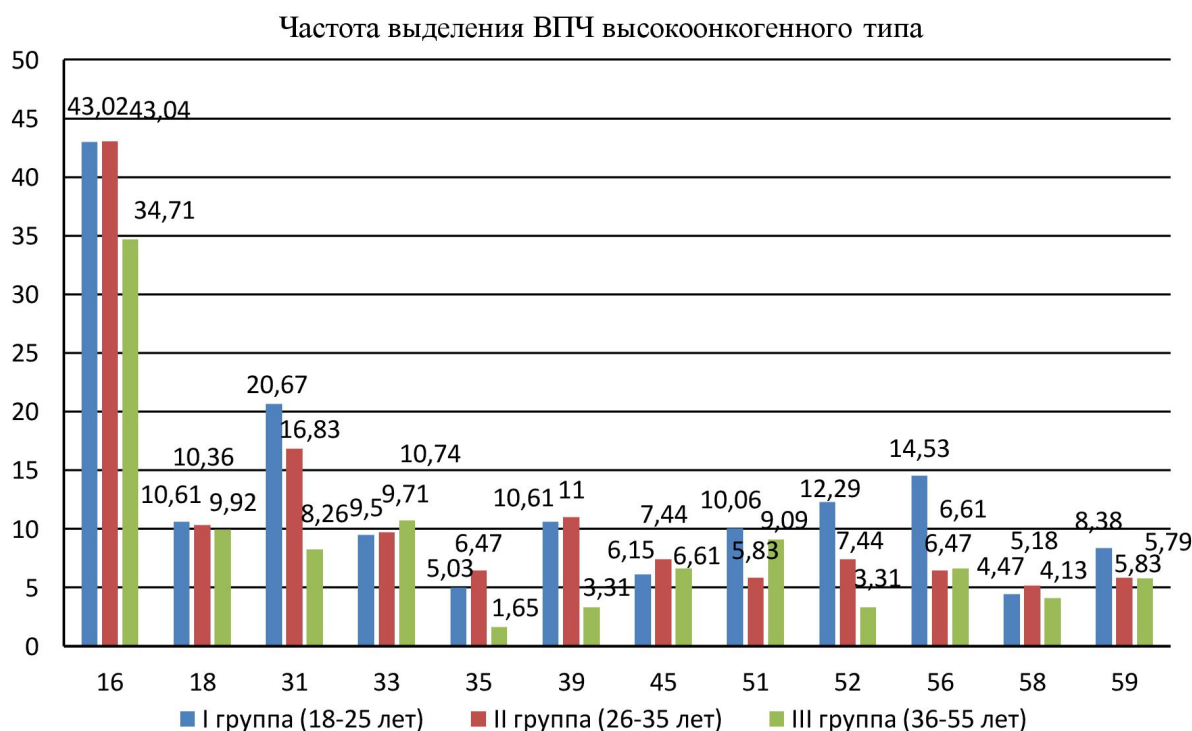


Рисунок 5 – Сравнение типов ВПЧ ВКР между возрастными группами

Частота ВПЧ ВКР составила 41,38 %, отличающаяся от литературных 21,4 % [Булатова И.А. и соавт., 2021], что, возможно, связано с исследованием только среди пациенток с ВПЧ. Распространенность возможно и вероятно канцерогенных типов ВПЧ составила 16,75 %, что выше мировых 3 % [Cervical cancer screening. IARC Handbooks of Cancer Prevention]. Отличался между группами уровень 68 типа ( $p = 0,004$ ), 44-го ( $p = 0,036$ ) с самыми высокими показателями в III группе (6,85 %), способного распространяться на матку [О.А. Гизингер, В.Е. Радзинский, 2021]. Есть работы, подтверждающие: эти типы ВПЧ, несмотря на низкую онкогенность, приводят к развитию генитальных кондилом [Н.А. Виноградова и соавт., 2023] сочетаясь с дисбиозом влагалища и инфекциями, передаваемыми половым путем [М.А. Molina, et al., 2024; J. Liu, et al., 2024]. NILM чаще было в III группе (61,16 %), ниже в I-ой (53,63 %) и II-ой (55,66 %), при этом сочетание Н-SIL, ASC-US, ASC-H в I группе было у 13,97 %; во II-ой у 18,12 % и в III-ей у 21,49 % ( $p = 0,015$ ). CIN I чаще была в I группе (25,14 %), а CIN II (18,12 %) и CIN III (14,89 %) во II-ой ( $p = 0,003$ ). Только во II и III группах были ЗНО: 1,29 % и 3,31 %; c-r in situ: 0,65 % и 1,65 % ( $p = 0,003$ ). АКК 1 ст. чаще была в I группе (83,8 %), АКК 2 ст. во II группе (21,67 %),  $p = 0,036$ . Выявлены отличия во всех группах между пациентками имеющими в анамнезе БВ или нет ( $p < 0,001$ ), при максимальном показателе в I группе (59,22 %).

Пациентки проспективной группы по результатам гистологии разделены на группы: 1-я (CIN I), 2-я (CIN II), 3-я (CIN III), 4-я (ДЗ) и 5-я (ЗНО). У всех в анамнезе был БВ (56,59 %) и ВВК (34,08 %): чаще в 5-ой группе соответственно у 64,3 % и 78,6 %. Подтверждается гипотеза увеличения частоты заболеваний, влияющих на микробиоту влагалища, что совпадает с прогрессированием заболеваний шейки матки от ДЗ и CIN легкой степени до c-r in situ. В анамнезе у 23,47 % пациенток была ПВИ (чаще в 5 группе – 55,6 %) и заболевания шейки матки у 27,65 % (чаще в 1 группе у 61,3 %), как и во 2 (46,0 %), и в 5 (42,9 %) группах. Заболевания шейки матки сочетались с эндометриозом (18,0 %), чаще в 5 группе (21,4 %).

В проспективной группе также редко использовали КОК (19,2 %) и ВМС (5,6 %), что ухудшает состояние микробиоты влагалища [L.A. Vodstrcil, et al., 2013], подтверждаемое обнаруженным низким уровнем лактобактерий ( $2,7 \times 10^6 \pm 2,2 \times 10^5$  КОЕ), повышенным *Gardnerella vaginalis* ( $8,2 \times 10^7 \pm 3,1 \times 10^8$  КОЕ), *Atopobium (Fannyhessea) vaginae* ( $4,2 \times 10^5 \pm 6,3 \times 10^5$  КОЕ), сочетания *Gardnerella vaginalis*+*Prevotella bivia*+*Porphyromonas spp.* ( $3,2 \times 10^5 \pm 2,7 \times 10^5$  КОЕ). Клинически (с подтверждением критериями Амсея и Ньюджента) у 50,2 % выявлен БВ, потребовавший лечения в соответствии с клиническими рекомендациями. Лидировал 16 тип (39,55 %) с максимумом в 5 группе (78,57 %), затем шли по частоте 31, 33, 18 типы, что согласуется с предыдущими исследованиями [Зуева Т.П. и соавт., 2012].

Гистологическое исследование показало: предварительный диагноз CIN I подтвердился у 17,07 %, у 7,32 % определили CIN II, у 14,63 % – CIN III,

у 58,54 % ДЗ и у 2,44 % ЗНО. Диагноз CIN II подтвержден у 31,88 %, CIN I был у 14,49 %, CIN III у 31,88 %, ДЗ у 18,84 %, ЗНО у 2,9 %. Диагноз CIN III подтвердился у 66,67 %, CIN I определен у 3,57 %, CIN II у 8,33 %, ДЗ у 15,48 %, ЗНО у 5,95 %. ДЗ подтверждены у 80,0 % и у 6,67 % была CIN I, у 6,7 % CIN II, при отсутствии CIN III и ЗНО в группе с ДЗ. ЗНО предварительно было у одной пациентки (7,14 %), а после гистологии эксцизионного материала у 14-ти. Гистология предварительной биопсии не всегда совпадает с результатами гистологии материала эксцизии (только у 61,5 % из числа всех пациенток), что обосновывает продолжение поиска факторов риска развития CIN.

Данные цитологии не могут быть объективными: ЗНО (результат предварительной биопсии) соответствовало NILM, а у пациенток с ДЗ L-SIL и H-SIL были у 13,3 %. При CIN III у 38,1 % было NILM, а у 21,4 % L-SIL. Таким образом, имеется несоответствие картин кольпоскопии и результатов цитологии. Предварительная биопсия показала различия в картинах кольпоскопии: АКК 1 ст. в 1–2–3 группах была соответственно у 68,29 % – 26,09 % – 14,29 % (уменьшаясь при утяжелении результатов гистологии), а АКК 2 ст. соответственно у 29,27 % – 7,1 % – 82,14 % (наоборот, увеличиваясь). Исходно у 100 % при полученном в результате гистологического анализа эксцизионного материала ЗНО, картина кольпоскопии была в норме. Имеется умеренная связь между картинами кольпоскопии и 16 типом ВПЧ ( $r = 0,324$ ), кольпоскопией и результатами цитологии ( $r = -0,332$ ). Исследование уровня экспрессии Ki-67 и p16/INK4a в группах, сформированных по результатам гистологии после эксцизии/конизации показало: экспрессия обоих показателей была низкой у пациенток с CIN I и ДЗ, умеренной с CIN II и высокой при CIN III и ЗНО. Данные исследования информативны, что не всегда наблюдается при стандартных методах диагностики заболеваний шейки матки и выводит иммуногистохимическое исследование на приоритетный уровень.

Проведенное проспективно исследование среди пациенток основной I ( $n = 92$ ) и контрольной II-ой ( $n = 23$ ) групп показало отсутствие отличий в возрасте, показателях ИМТ, характеристиках менструальной функции, числе беременностей и родов ( $p > 0,05$ ). Значимо отличался возраст начала половой жизни, который ниже был в основной I группе ( $17,78 \pm 2,37$  лет против  $19,2 \pm 1,75$  лет,  $p = 0,013$ ), в основной I группе чаще были ОРВИ ( $p < 0,001$ ), выше число служащих ( $p = 0,019$ ), рабочих ( $p = 0,007$ ), но ниже использование гормональной контрацепции ( $p = 0,002$ ), что усугубляет нарушения влагалищной микробиоты среди пациенток с заболеваниями шейки матки. Значимо отличалось число курящих в основной I группе (41,3 %) от контрольной II-ой (8,7 %) ( $p = 0,006$ ), число половых партнеров «больше 6-ти в течение жизни» в основной I группе было у 23,9 %, а в контрольной они отсутствовали ( $p = 0,011$ ). В основной I группе пациентки чаще испытывали стресс (50,0 %) против 13,0 % среди здоровых ( $p = 0,003$ ), только в основной I группе у 6,5 % была ПВИ на коже и у 22 % среди половых партне-

ров, отличалась частота ИМВП: соответственно у 34,8 % и у 8,7 % ( $p = 0,020$ ). В анамнезе чаще (выше в основной I группе) были БВ ( $p < 0,001$ ), вагиниты ( $p = 0,001$ ), цервициты ( $p < 0,001$ ), ВВК ( $p = 0,009$ ), ВЗОМТ ( $p = 0,007$ ). Только в основной I группе с ВПЧ в анамнезе была: CIN I (21,64 %), CIN II (26,09 %), CIN III (30,43 %), и C-г in situ (2,2 %) (рисунок 6).

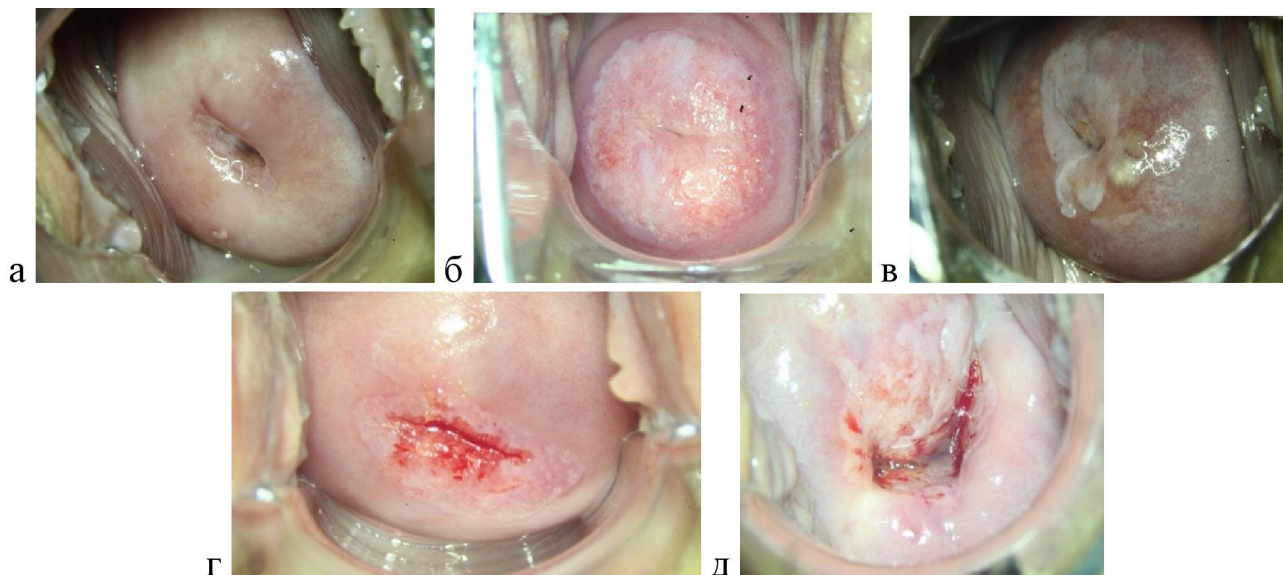


Рисунок 6 – Сочетание CIN разной степени и ВПЧ: а – CIN I+ВПАЧ 16; б – CIN II+ВПЧ 16; в – CIN III+ВПЧ 18,33; г – ДЗ+ВПЧ33; д – ЗНО+ВПЧ 16

Среди пациенток с CIN была значимая связь с результатами гистологии ( $p < 0,001$ ), которая отсутствовала только при с-г ( $p = 0,628$ ). Гистология предварительной биопсии не всегда соответствовала результатам гистологии экцизии: число пациенток с CIN I стало меньше на 15,22 %, с CIN II на 4,35 %, а с CIN III не изменилось (совпадение у 100 % пациенток). Диагноз CIN I после биопсии подтвержден у 90,0 %; CIN II у 83,33 %; CIN III у 61,54 %. Сильная взаимосвязь установлена между диагнозом и предварительной биопсией ( $p < 0,001$ ), гистологией экцизионного материала и подгруппами I группы ( $p < 0,001$ ), диагнозом и категориальными показателями ( $p = 0,003$ ), степенью выраженности CIN и цитологией ( $p = 0,03$ ). Из выделенных типов ВПЧ только у 16-го ( $p = 0,01$ ) и у 18 ( $p < 0,001$ ) имелась значимая взаимосвязь с диагнозом. Полученные результаты могут быть обусловлены дефицитом микронутриентов, влияющих на микробиоту влагалища.

Среди пациенток с различными типами ВПЧ: 16 (30,43 %), 31 (13,04 %), 44 (13,4 %), 6 (10,87 %), 73 и 35 по 8,7 %; 39 и 59 типы по 6,52 %, только у 39,13 % основной I группы был абсолютный нормоценоз, у 32,61 % – условный нормоценоз, у 6,52 % умеренный аэробный дисбиоз, у 15,22 % умеренный и у 6,52 % выраженный анаэробный дисбиоз. В основной I группе преобладали пациентки с *L. iners* (69,6 %), что соответствует CST III, а в контрольной II группе с *L. gasseri* (52,2 %), что соответствует CST II. Выявлены отличия в числе пациенток с *L. cris-*

*patus*: в основной I группе их было 13,0 % и в контрольной II-ой 43,5 % ( $p = 0,005$ ); с *L. gasseri* соответственно 19,6 % и 52,2 % ( $p = 0,006$ ); с *L. iners* 69,6 % и 26,1 % ( $p = 0,001$ ); с *L. jensenii* 41,4 % и 8,7 % ( $p = 0,005$ ). Лактобактерии в основной I группе были снижены:  $2,7 \times 10^4 \pm 2,2 \times 10^4$ .

Учитывая отсутствие понимания роли витаминов и микроэлементов, литературные данные о снижении частоты БВ при повышении витаминов А и Е [M-Z. Tan, et al., 2024], благоприятное влияние цинка на репродукцию, его роль как онкопротектора [K. Nakanishi, et al., 2022], нами определены уровни микронутриентов. Значимые отличия (при норме в контрольной II группе) были в уровнях витаминов А ( $p < 0,001$ ) и D<sub>3</sub> ( $p = 0,002$ ), железа ( $p < 0,001$ ), цинка ( $p < 0,001$ ). Уровень цинка значимо отличался от здоровых: при CIN I ( $p < 0,001$ ), CIN II ( $p = 0,002$ ), CIN III ( $p < 0,001$ ) и ДЗ ( $p < 0,001$ ). Уровень витамина D<sub>3</sub> значимо отличался только между CIN III и здоровыми ( $p = 0,03$ ), что подтверждает его двоякую роль. Значимые отличия были между здоровыми и пациентками с CIN разной степени в основной I группе: витамина А у пациенток с CIN III ( $p = 0,02$ ), железа при CIN I ( $p = 0,01$ ), CIN II ( $p = 0,026$ ), CIN III ( $p < 0,001$ ), при отсутствии различий при ДЗ ( $p = 0,07$ ). Тотальный дефицит цинка (у 86,96 %) и сниженный витамин D<sub>3</sub> (у 36,13 %) в основной I группе, приводит у 60,87 % к дисбиозу, который может быть триггером развития CIN шейки матки. Факторный анализ указал на прямую высокую корреляцию развития дисплазий шейки матки с селеном ( $r = 0,93$ ), цинком ( $r = -0,87$ ), витамином Е ( $r = 0,89$ ), железом ( $r = 0,78$ ), витаминами А ( $r = 0,84$ ), D<sub>3</sub> ( $r = -0,86$ ) и B<sub>9</sub> ( $r = 0,88$ ). Утяжеление CIN коррелировало с нарастанием дисбиоза: от 16,7 % при CIN I до 42,85 % при CIN II и 82,71 % при CIN III. В подгруппах основной I группы: IA ( $n = 50$ ) и IB ( $n = 42$ ) назначали инозин пранобекс тремя курсами по 10 дней (3000 мг/сутки) с 10-ти дневными перерывами. В IA подгруппе дополнительно *L. casei* DG<sup>®</sup> по 10 мл ежедневно 2–3 месяца, витамин D<sub>3</sub>, с учетом исходного его уровня дозу подбирали индивидуально, железо в сочетании с кальция фолината пентагидратом 2 месяца по 1 дозе 2 раза/сутки, витамины А, Е в течение 2–3 месяцев, препараты цинка по 1 капсуле 1 раз/сутки 3 месяца. В IA подгруппе клинические симптомы купированы на  $5,4 \pm 1,2$  дня раньше, чем в IB подгруппе. Через 3 месяца терапии в подгруппе IA ВПЧ 16 типа были выделены у 6,0 % (элиминировали у 94,0 %) и в IB подгруппе выделены 16, 31, 18 типы ВПЧ у 16,7 % (элиминировали у 83,3 %), что в 2,8 раза чаще. Таким образом, комплексная терапия, включающая стандартные методы лечения CIN и дополнительный прием микронутриентов (компенсируя их дефицит и учитывая высокую степень корреляции с заболеваниями шейки матки), нормализует микробиоту влагалища, что доказано увеличением на фоне лечения числа пациенток с *L. crispatus* (с 13,0 % до 76,0 %,  $p < 0,001$ ) и снижением с *L. iners* (с 69,6 % до 12,0 %,  $p < 0,001$ ), способствует элиминации у значимо большего числа пациенток ВПЧ, быстрее нивелируя клинические проявления ПВИ, что позволило создать алгоритмы ведения пациенток (рисунок 7).



Через год после лечения в IA подгруппе отсутствовал ВПЧ у 82,0 % и в IV подгруппе у 54,76 %, что меньше в 1,5 раза.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагноз цервикальные интраэпителиальные неоплазии шейки матки требует использования не только имеющихся методов диагностики, включающих комплексный подход, а также учет возраста пациенток, определение типов ВПЧ, определения в крови концентрации цинка, витаминов D<sub>3</sub>, А, уровня сывороточного железа и включение в стандартную терапию микронутриентов и пробиотических лактобактерий.

## ВЫВОДЫ

1. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии достоверно связаны как с наличием 16 и 18 типов ВПЧ ( $p < 0,001$ ), так и с возрастом ( $p = 0,003$ ): среди инфицированных CIN I чаще была в 18–25 лет (25,14 %), CIN II (18,12 %) в 26–35 лет и CIN III (14,89 %) также в 26–35 лет при достоверных отличиях между группами ( $p = 0,03$ ) и корреляцией с результатами биопсии ( $p < 0,001$ ) с учетом зоны трансформации, картинами кольпоскопии и результатами цитологии ( $r = -0,332$ ), связанными с ВПЧ 16 типа ( $r = 0,324$ )

2. Социально-анамнестическими факторами риска развития CIN являются: ранний сексуальный дебют ( $p = 0,013$ ), число половых партнеров более 6-ти (выявлено у 23,9 % пациентов именно с CIN,  $p = 0,011$ ), курение ( $p = 0,006$ ), стресс ( $p = 0,003$ ), низкая частота использования гормональной контрацепции (26,1 % в группе риска против 65,2 % в группе сравнения,  $p = 0,002$ ) и анамнестические факторы: частые ОРВИ ( $p < 0,001$ ), ИМВП в анамнезе ( $p = 0,020$ ), гинекологические заболевания – БВ ( $p < 0,001$ ), вагиниты ( $p = 0,001$ ), цервициты ( $p < 0,001$ ), ВВК ( $p = 0,009$ ) и ВЗОМТ ( $p = 0,007$ ).

3. Отмечено доминирование ВПЧ (41,39 %) во всех возрастных группах с приоритетным наличием 16 типа (41,4 %), 31 (16,3 %) и 18 (10,3 %) типов. В большинстве случаев (60,6 %) выявляется один тип ВПЧ, однако значительная часть инфицирована двумя (23,6 %) или тремя (8,9 %). В 18–25 лет преобладает персистенция 16 типа (42,86 %), как и в 26–35 лет (37,2 %), в 36–55 лет у 61,74 % пациенток обнаружены «другие» типы (31, 45, 52, 58). Ключевым фактором риска является инфицирование 16, 31 и 18 типами: особенностью для пациенток до 35 лет является превалирование 16 типа, а в 36–55 лет высокоонкогенных типов (31, 45, 52, 58). При этом 16 тип при CIN I обнаружен у 26,83 %; при CIN II у 43,48 %; при CIN III у 54,76 %, достигая при аномальных кольпоскопических картинах 1 и 2 степени соответственно 37,23 % и 55,83 %; 18 тип соответственно при CIN I – 100 % – CIN II – 91,3 % – CIN III – 90,48 % и 31 тип соответственно 2,44 % – 14,49 % – 15,48 %.

4. Дисбиоз влагалища, ассоциированный с CIN, частота которого коррелирует и нарастает со степенью тяжести CIN, составляя при CIN I – 16,7 %; при CIN II – 42,85 % и при CIN III – 82,71 %, характеризуется как отсутствием лактобактерий, так и специфическим патологическим сдвигом микробиоты, подтверждаемым низким уровнем лактобактерий ( $2,7 \times 10^6 \pm 2,2 \times 10^5$  КОЕ), преобладанием пациенток с *L. iners* (69,6 %) при низком уровне с *L. crispatus* (13,0 %). Снижение доли пациенток с *L. crispatus* приводит на фоне микронутриентной недостаточности к колонизационной резистентности, создавая условия для роста патогенов, способствующих персистенции ВПЧ, увеличению риска развития и прогрессирования CIN (ВПЧ обнаружен у 100 % при CIN III и ЗНО, у 92,86 % при CIN II; у 83,33 % при CIN I), что подтверждено высокой концентрацией анаэробов: *Atopobium (Fannyhessea) vaginae* ( $4,2 \times 10^5 \pm 6,3 \times 10^5$  КОЕ), *Gardnerella vaginalis* ( $8,2 \times 10^7 \pm 3,1 \times 10^8$  КОЕ), *Gardnerella vaginalis*+*Prevotella bivia*+*Porphyromonas spp.* ( $3,2 \times 10^5 \pm 2,7 \times 10^5$  КОЕ), приводящих к росту облигатных анаэробов, создающих условия для закрепления и персистирования высокоонкогенных штаммов ВПЧ, которые у 52,38 % сочетаются с баквагинозом.

5. У всех пациенток с CIN выявлена микронутриентная недостаточность, сопровождающаяся выраженным дефицитом цинка (86,96 % пациенток при  $609,32 \pm 65,19$  мкг/л) в сочетании с дефицитом витаминов D<sub>3</sub> (42,85 %), А (10,87 %), В<sub>9</sub> (6,52 %) и железа (4,35 %), проявляясь при CIN III недостаточностью цинка у 100 % ( $551,57 \pm 191,7$  мкг/л), как и при CIN I у 100 % ( $472,66 \pm 208,45$  мкг/л); при CIN II у 66,67 % ( $647,44 \pm 68,43$  мкг/л), который в сочетании с дефицитом железа снижает способность организма к репарации ДНК, способствуя персистенции ВПЧ и прогрессу CIN. Дефицит витамина D<sub>3</sub> при CIN III составил 46,15 %; при CIN II – 41,66 % и CIN I – 40,0 %. Доказана высокая степень связи между развитием CIN и низкими показателями микронутриентов: цинком ( $r = -0,87$ ,  $p < 0,001$ ) и селеном ( $r = 0,93$ ), которым принадлежит онкопротективная роль, витаминами D<sub>3</sub> ( $r = -0,86$ ,  $p = 0,002$ ) и А ( $r = 0,84$ ,  $p < 0,001$ ), железом ( $r = 0,78$ ,  $p < 0,001$ ).

6. Частота совпадения гистологических результатов первичной биопсии и эксцизионного материала составляет 61,5 %: при этом при CIN III – у 100 % подтверждена высокая точность гистологии при тяжелых стадиях. При цитологическом L-SIL частота выявления CIN I составила 34,2 %; CIN II – 11,6 % и CIN III – 21,4 %. При цитологическом H-SIL соответственно 12,2 % – 34,8 % – 34,5 %. Аномальная кольпоскопическая картина 1 ст. характерна для CIN I (64,52 %), 2 ст. для ЗНО (85,71 %). Выявлена высокая корреляция между гистологией и ВПЧ ( $p < 0,001$ ), максимальная экспрессия маркеров Ki-67 и p16/INK4a наблюдается при ЗНО и CIN III (высокая пролиферация), умеренная при CIN II и низкая при CIN I и ДЗ.

7. В связи с недостаточностью комплексной терапии CIN, соответствующей клиническим рекомендациям, необходимо её дополнить приемом микро-

нутриентов и пробиотических лактобактерий для восстановления полноценного вагинального микробиома, что способствует смене вагинального сообщества с CST III (преобладание пациенток с *L. iners*) на благоприятный CST I (преобладание пациенток с *L. crispatus*) через три месяца от начала терапии, за счет значимого увеличения числа пациенток с *L. crispatus* ( $p < 0,001$ ) и снижением с *L. iners* ( $p < 0,001$ ). Комплексная терапия позволила элиминировать ВПЧ через 3 месяца у 94,0 % против 83,3 % при стандартной методике; через год соответственно у 82,0 % и 54,76 %. Клинические проявления папилломавирусной инфекции купированы на  $5,4 \pm 1,2$  дня быстрее при комплексной терапии, которая обеспечивает быструю элиминацию ВПЧ и устойчивое восстановление микробиоты.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для формирования групп риска развития цервикальных интраэпителиальных неоплазий у пациенток с персистенцией 16 и 18 типов ВПЧ, необходимо определять уровень цинка, витамина D<sub>3</sub>, железа в связи с выявленным дефицитом данных микронутриентов. Для этого необходимо включать в комплексное обследование определение сывороточного железа, ферритина, цинка и витамина D<sub>3</sub>.

2. Сниженные уровни микронутриентов требуют восполнения дефицита на фоне проведения диагностики и лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий, так как дефицит микронутриентов коррелирует с персистенцией ВПЧ и прогрессированием CIN.

3. Для комплексной оценки состояния микробиоты влагалища рекомендуется использовать молекулярно-генетические методы диагностики с параллельным типированием на 21 вид ВПЧ.

4. При диагностике цервикальных интраэпителиальных неоплазий целесообразно использовать все рекомендуемые методы в совокупности с определением микронутриентов и состояния микробиоты влагалища, что отражает современные тенденции персонализированной медицины и позволяет оценить как состояние в настоящее время, так и риски рецидивов после курса терапии.

5. Включение в комплексную терапию препаратов лактобактерий при сочетании их использовании с микронутриентами, является обоснованным и эффективным подходом, улучшающим клиническое течение заболеваний, способствующим восстановлению биоценоза влагалища, снижая частоту рецидивов.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Разработанные алгоритмы требуют широкого внедрения в клиническую практику для подтверждения на большом клиническом материале влияния микронутриентов и пробиотических лактобактерий на развитие цервикальных интраэпителиальных неоплазий.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Карахалис, Л.Ю. Информативность кольпоскопического исследования при воспалительных заболеваниях шейки матки / Л.Ю. Карахалис, **В.С. Петренко**, С.И. Петренко // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* – 2019. – Т. 7. – № 4. – С. 20–24. (**ВАК**)
2. Коррекция микробиоты влагалища при сочетанной патологии / Л.Ю. Карахалис, Ю.С. Пономарева, **В.С. Петренко** [и др.] // *Акушерство и гинекология.* – 2020. – № 12. – С. 177–184. (**Scopus, RSCI, ВАК, Science Index**)
3. Повышение эффективности лечения заболеваний, вызванных вирусом простого герпеса / Л.Ю. Карахалис, Е.И. Стебло, Ю.С. Пономарева, **В.С. Петренко** [и др.] // *Проблемы репродукции.* – 2020. – Т. 26. – № 2. – С. 79–86. (**Scopus, RSCI, ВАК, Science Index**)
4. Карахалис, Л.Ю. Изучение роли различных методов диагностики у пациенток с доброкачественными и неопластическими заболеваниями шейки матки / Л.Ю. Карахалис, **В.С. Петренко**, С.И. Петренко // *Медицинский совет.* – 2023. – № 15. – С. 45–51. (**Scopus, RSCI, ВАК, Science Index**)
5. Карахалис, Л.Ю. Менопауза. Коррекция нарушений и негормональная поддержка интимного здоровья женщин / Л.Ю. Карахалис, **В.С. Петренко**, О.В. Иванова // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* – 2025. – Т. 13. – № 3 (49). – С. 129–136. (**ВАК**)
6. **Петренко В.С.** Влияние витаминов и микроэлементов на микробиоту влагалища и развитие патологии шейки матки / В.С. Петренко, Л.Ю. Карахалис // *Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции.* – 2025. – № 3. – С. 29–36 (**ВАК**)

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АКК – аномальная кольпоскопическая картина  
 БВ – бактериальный вагиноз  
 ВВК – вульво-вагинальный кандидоз  
 ВПЧ – вирус папилломы человека  
 ДЗ – доброкачественные заболевания  
 ЗНО – злокачественные новообразования  
 ПВИ – папилломавирусная инфекция  
 ASC-H – Atypical squamous cells cannot exclude HSIL  
 ASC-US – Atypical squamous cells of undetermined significance  
 CIN – Cervical intraepithelial neoplasia  
 HSIL – high-grade squamous intraepithelial lesions  
 LSIL – low-grade squamous intraepithelial lesions  
 NILM – Negative for intraepithelial lesion or malignancy



*Научное издание*

**Петренко Валентина Сергеевна**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 24.06.2026

Печать цифровая. Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>

Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100 экз. Заказ № 2667

Отпечатано в ООО «Издательский Дом – Юг»

350010, г. Краснодар, ул. Зиповская, 9, литер «Г», оф. 41/3

Тел. +7(918) 41-50-571

e-mail: [id-yug@id-yug.com](mailto:id-yug@id-yug.com) Сайт: <https://id-yug.com>