

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России)

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

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель: доктор
медицинских наук, профессор
Карахалис Людмила Юрьевна

Краснодар – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ПАТОЛОГИЯ ШЕЙКИ МАТКИ С ПОЗИЦИЙ ДИАГНОСТИКИ И СОСТОЯНИЯ МИКРОБИОТЫ ВЛАГАЛИЩА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	15
1.1 Сравнение методов диагностики заболеваний шейки матки	15
1.2 Особенности микробиоты влагалища при патологии шейки матки	20
1.3 Защитные механизмы микробиоты влагалища	24
1.4 Роль лактобактерий и микронутриентов в поддержании равновесия микробиоты влагалища	28
ГЛАВА 2. ДИЗАЙН, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	33
2.1 Дизайн и этапы проводимого исследования	33
2.2 Клинические методы обследования	37
2.3 Лабораторные методы исследования	37
2.4 Методы, применяемые для изучения микробиоты влагалища	38
2.5 Дополнительные методы исследования	41
2.6 Используемые лекарственные средства	43
2.7 Статистический анализ	44
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОК РАЗНОГО ВОЗРАСТА С ЦЕРВИКАЛЬНЫМИ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ НЕОПЛАЗИЯМИ	46
3.1 Характеристика пациенток разновозрастных групп	48
3.2 Цервикальные интраэпителиальные неоплазии, ассоциированные с возрастом	53

3.3 Методы диагностики заболеваний шейки матки, их влияние на формирование диагноза	61
---	----

ГЛАВА 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК,

ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ

ЧЕЛОВЕКА

4.1 Общая характеристика пациенток, инфицированных вирусом папилломы человека	66
4.2 Частота нарушений микробиоты влагалища и влияние её на картины кольпоскопии	72
4.3 Характеристика пациенток с наличием вируса папилломы человека и бактериальным вагинозом	73
4.4 Влияние возраста на развитие CIN у пациенток, инфицированных вирусом папилломы человека	77
4.5 Оценка результатов цитологического и гистологического анализов в группах обследования	82

ГЛАВА 5. ПРОСПЕКТИВНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОК

С ЦЕРВИКАЛЬНЫМИ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ

НЕОПЛАЗИЯМИ

5.1 Характеристика клинических групп	85
5.2 Состояние микробиоты влагалища у пациенток клинических групп	94
5.3 Сопоставление результатов кольпоскопии и цитологии в клинических группах	96
5.4 Результаты предварительной биопсии в зависимости от типа вируса папилломы человека, результатов цитологии и кольпоскопии	98
5.5 Сравнение кольпоскопии, цитологии и гистологии эксцизионного материала у пациенток с ВПЧ	103
5.6 Маркеры экспрессии Ki-67 и p16/INK4a при различной патологии шейки матки	106

5.7	Влияние микронутриентов на микробиоту влагалища и CIN	110
5.8	Факторный анализ влияния микронутриентов на развитие CIN на фоне ВПЧ-инфекции и дисбиоза влагалища	131
5.9	Выбор терапии и оценка результатов лечения	135
5.10	Создание алгоритмов обследования и лечения	138
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ		142
ЗАКЛЮЧЕНИЕ		159
	Выводы	159
	Практические рекомендации	162
	Перспективы дальнейшей разработки темы	163
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ		164
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ		165
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА		201
ПРИЛОЖЕНИЯ		206
	Приложение А. Опросник	206
	Приложение Б. Акты внедрения	209

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Актуальность поиска достоверных методов диагностики патологии шейки матки берет свое начало от внедрения в широкую практику осмотра в зеркалах, которое перешло в определение доброкачественных и неопластических процессов под микроскопом [155]. В целом, эволюция технологий скрининга рака шейки матки – история успеха, оказавшая особое влияние на диагностику гинекологических заболеваний, широкое внедрение в практику акушера-гинеколога действенных инструментов и подходов, способствовавших снижению заболеваемости в популяции женщин различных возрастных групп [116, 252].

Согласно данным ВОЗ, рак шейки матки является четвертым по распространенности раком среди женщин, составляя более 662 тысяч новых случаев установленного диагноза только за 2022 год [43, 61, 294]. Появление и широкое внедрение в практику исследования по Papanicolaou явилось поистине революционным явлением, а последующее усовершенствование методов фиксации мазков и окраски открыло эру цитопатологии [182]. Следующей вехой явилось появление в 1988 году регулирующих документов – Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) с внедрением The Bethesda System (TBS) по улучшению контроля за лабораторными и цитологическими исследованиями [47, 204]. Невзирая на стремление повысить качество как на этапах получения мазков и биопсийного материала, так и на этапах обработки, все еще регистрируется высокая частота ложноотрицательных результатов (14–35 %), чувствительность и специфичность при определении цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN II+) составляет 60–95 % [230, 240]. Использование The Bethesda System позволяет достичь унифицированного подхода в оценке гистологических и цитологических результатов, как терминологически, так и тактически при выборе подходов к лечению пациенток с раковыми и предраковыми заболеваниями шейки матки [140].

Еще одним ключевым событием в эволюции скрининга рака шейки матки явилось открытие вируса папилломы человека (ВПЧ) и выявление связи его с цервикальным раком [205]. Среди генотипов ВПЧ наивысшей канцерогенностью обладают 16 и 18, с которыми ассоциированы более 70 % случаев онкологических заболеваний шейки матки [267].

Понимание биологии ВПЧ, его связи с раком шейки матки позволило внедрить унифицированную Bethesda System, использовавшую подразделение интраэпителиальных нарушений на степень высокой и низкой градации (high-grade squamous intra-epithelial lesions – HSIL; low-grade squamous intra-epithelial lesions – LSIL) [11, 62, 210]. В дальнейшем многочисленными исследованиями подтверждена высокая чувствительность и специфичность данного подхода, а сочетание его с ВПЧ тестированием одобрено FDA для диагностики интраэпителиальных нарушений [142, 157, 277].

Методы визуализации, используемые при скрининге патологии шейки матки, непосредственно кольпоскопия, получила наиболее широкое распространение [32, 104, 135, 276]. Среди многочисленных методов диагностики патологии шейки матки в последнее время актуализированы подходы в вопросах изучения микробиотического состава влагалища, наряду с другими биологическими нишами. Влияние микробиоты влагалища на патогенез различных патологических состояний находятся в сфере интересов современных исследователей и клиницистов [152, 270, 291].

Однако имеющиеся в настоящее время исследования недостаточно отражают картину развивающегося дисбиоза у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями, протекающими на фоне ВПЧ-инфицирования.

Степень научной разработанности темы

В настоящее время имеются попытки оценить состояние микробиоты влагалища у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями разной степени выраженности и доброкачественными заболеваниями [31, 141, 181, 211, 249], однако невзирая на очевидный прогресс, наше понимание

динамических изменений микробиоты при нарушениях репродуктивной системы у женщин остается недооцененным и предполагает дальнейшее изучение и развитие [132, 154].

Микробиота влагалища представляется динамической экосистемой, подверженной влиянию со стороны фазы менструального цикла [257, 263], возраста [255], стресса [6, 79, 284], приема гормональных контрацептивов [287], беременности [264], приема антимикробных препаратов [113] и сексуальной активности [283]. Доминирующие при CST-IV (Community State Type-IV – тип микробного сообщества) анаэробные и микроаэрофильные бактерии представляют собой неоптимальный микробиом, ассоциированный с рисками предраковых трансформаций эпителия шейки матки и прочих локализаций [26, 128, 281].

Бактериальный вагиноз и вульвовагинальный кандидоз – являются доминирующими причинами влагалищных инфекций [218, 245].

Другим распространенным заболеванием репродуктивной системы женщин, ассоциированным с микробиомом, является папилломавирусная инфекция, рассматриваемая как причинно-следственная связь с развитием рака шейки матки [57, 93, 180]. Женщины с влагалищным дисбиозом/бактериальным вагинозом (БВ) находятся в зоне повышенного риска инфицирования инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), включая ВПЧ и ВПЧ-ассоциированные заболевания, а также рак шейки матки [106, 134].

При этом, лишь отдельные публикации использовали микробиом-ассоциированный подход к оценке взаимосвязи БВ и ВПЧ-инфекции, размер выборки в которых был невелик при весьма специфичной популяции пациенток [75, 226, 273].

Персистенция ВПЧ высокого риска способствует усилению деструктивных изменений гомеостаза влагалищной экосистемы, дисрегуляции клеточного цикла, подавлению апоптоза, а также нарушениям иммунной защиты, приводя к реализации онкогенного потенциала данных изменений [258]. Нарушенный баланс микробиоты влагалища приводит к повышенной

экспрессии ВПЧ, что в свою очередь способствует изменению цервикальной цитологической картины [122, 280]. Сниженная численность *Lactobacillus* и преобладание *G. vaginalis*, сопряжены с высоким риском инфицирования ВПЧ и развитием цервикальной неоплазии [160, 196].

Роль витаминов и микроэлементов в поддержании нормального состояния микробиоты влагалища на сегодняшний день активно изучается. Подавляющее число исследований посвящены изучению взаимосвязи влагалищного дисбиоза и уровня сывороточного витамина D [289, 290]. Однако, рядом исследователей получены результаты, опровергающие взаимосвязь нарушений микробиоты влагалища и дефицита витамина D [88].

Лишь единичные исследования посвящены влиянию других микронутриентов на состояние микробиоты влагалища.

Поэтому изучение ВПЧ-ассоциированных CIN с учетом состояния микробиоты влагалища, ассоциированной с уровнями витаминов и микроэлементов, оценкой их возможного влияния на патологический процесс, 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

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 неоплазия 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 D₃ (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 D₃ ($r = -0,86$) и B₉ ($r = 0,88$).

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 квадривалентной вакцины.

Разработана концепция влияния микронутриентного дефицита на состояние микробиоты влагалища, усугубляющее течение цервикальных интраэпителиальных неоплазий у пациенток, инфицированных вирусом папилломы человека.

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 D₃ и B₉ 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

Исследование включало ретроспективный анализ в различных группах, проспективное клинико-аналитическое научное исследование с оценкой

методов диагностики патологии шейки матки (кольпоскопия, цитология, ВПЧ-типирование, гистология биопсийного и эксцизионного материала), клинико-лабораторного анализа, определения маркеров экспрессии Ki-67 и p16/INK4a, изучения микронутриентной недостаточности, состава микробиоты влагалища (Фемофлор 16 и определение типов микробного сообщества) и математико-статистического анализа, применяемого в медицинских исследованиях.

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2024 года и Правилами клинической практики в РФ, утвержденными Приказом МЗ России от 19.03.2003 г. № 266. Дизайн исследования утвержден на заседании независимого этического комитета (НЭК): протокол № 103 от 12.10.2021.

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 D₃ 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 D₃ 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 9,2 % 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 D₃ ($r = -0,86$), С ($r = -0,82$), Е ($r = 0,89$), В₉ ($r = 0,88$), 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 результатов диссертационного исследования, обоснованность результатов и выводов, практических рекомендаций, полностью обеспечены собранным достаточным количеством наблюдений, диагностическими и лабораторными методами исследования, что позволило провести статистический анализ.

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

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

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 соответствует 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 %) для проводимого исследования, сборе анамнеза, проведении всех диагностических методов. Автор лично разработал дизайн исследования, провел обзор источников литературы, сбор и систематизацию полученного при исследовании материала. В результате исследования полученные 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.

Объем и структура 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.

ГЛАВА 1.**ПАТОЛОГИЯ ШЕЙКИ МАТКИ С ПОЗИЦИЙ ДИАГНОСТИКИ
И СОСТОЯНИЯ МИКРОБИОТЫ ВЛАГАЛИЩА
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)****1.1 Сравнение методов диагностики заболеваний шейки матки**

Патология шейки матки была и остается в сфере внимания клиницистов и исследователей на протяжении довольно длительного времени. Еще в 1845 году патолог Bennet J.H. писал: «Я не припомню, чтобы я видел другой исход распознанного случая рака шейки матки кроме как прогрессирование, каким бы ни было его лечение» [183]. Диагностика патологии шейки матки получила свое развитие с внедрения в клиническую практику осмотра в зеркалах Joseph Claude Anthelme Récamier (1774–1852 гг.). Состояние шейки матки оценивалось макроскопически и лишь Франко-Германский врач и патолог Hermann Lebert (1813–1878 гг.) был первым, кто использовал микроскоп для более детальной диагностики. В середине девятнадцатого столетия им были опубликованы макроскопические изображения шейки матки [155]. С тех пор и по сегодняшний день, оценка изменений шейки матки находится в фокусе внимания акушеров-гинекологов [14, 17].

Еще в середине 19 века звучали первые робкие голоса о необходимости проведения дифференциального диагноза между воспалительными изменениями и опухолями шейки матки [183]. Однако, большинство патологов и клиницистов того времени полагали, что воспалительные и травматические изменения манифестируют сами по себе, что постепенно привело к формированию теории эрозии [191, 192]. С того времени теория эрозий носила доминантный характер и оставалась актуальной вплоть до двадцатого века. Почти все аномальные изменения шейки матки прежде всего соотносились с

эрозиями или эритроплакиями в силу бросающегося в глаза красного цвета очага [111]. Такие изменения интерпретировались как дефекты многослойного эпителия эктоцервикса, возникающие в силу воспаления или травмы, например, во время родов. Со временем термин «эрозия» стал устаревшим после ряда публикаций, продемонстрировавших, что эрозия не являлась дефектом эпителия, а была выполнена столбчатым эндоцервикальным эпителием, что привело к появлению нового термина – псевдоэрозия [125, 217].

В целом, эволюция технологий скрининга рака шейки матки – история успеха, оказавшая особое влияние на диагностику гинекологических заболеваний, широкое внедрение в практику акушера-гинеколога действенных инструментов и подходов, способствовавших снижению заболеваемости в популяции женщин различных возрастных групп [116, 252].

Согласно данным ВОЗ, рак шейки матки является четвертым по распространенности раком среди женщин, составляя более 662 тысяч новых случаев установленного диагноза только за 2022 год [294]. При этом, значительно более высокая доля ассоциированной заболеваемости и смертности регистрируется в странах низкого и среднего экономического развития [294]. Так, например, только в Индии, рак шейки матки составляет 6–29 % от всех случаев онкологических заболеваний у женщин, что соотносится с глобальной статистикой распространенности данного заболевания, составляющей по данным на 2020 год 18,7 случаев на 100 тыс. женщин [11, 62, 189]. Первые сообщения, описывающие карциному шейки матки, датируются 1886 годом, гистологические детали были иллюстрированы в публикациях 1900 года [153]. Концепция карциномы *in situ* была разработана Schauenstein, Pronai, Rubin, Schottlander, Kermauner в период 1908–1912 гг. В этот период, вплоть до 1940-х годов, диагностика сосредотачивалась на биопсии и последующем микроскопическом исследовании [235, 256]. Однако, биопсия, как правило, выполнялась при уже видимых изменениях и носила в большей степени академический интерес. Появление и широкое внедрение в практику исследования по Papanicolaou явилось поистине революционным явлением, а

последующее усовершенствование методов фиксации мазков и окраски открыло эру цитопатологии [47, 182]. Необходимо сказать, что впервые представленные им в 1928 году данные по этому вопросу не были приняты медицинским сообществом [186]. Среди многочисленных попыток улучшить метод, предложенный Papanicolaou, наиболее значимым было предложение Ayre J.E., заключающееся в использовании платиновой петли для получения соскоба вместо деревянного шпателя [252].

Следующей вехой явилось появление в 1988 году регулирующих документов – Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) с внедрением The Bethesda System (TBS) по улучшению контроля за лабораторными и цитологическими исследованиями, опубликованными в ответ на большое количество ложноотрицательных результатов, что послужило непосредственным поводом для совершенствования техники скрининга [204]. Невзирая на устремления повысить качество как на этапах получения мазков и биопсийного материала, так и на этапах обработки, всё еще регистрируется высокая частота ложноотрицательных результатов (14–35 %), чувствительность и специфичность при определении цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN II+) составляет 60–95 % [230, 240]. Использование The Bethesda System позволяет достичь унифицированного подхода в оценке гистологических и цитологических результатов, как терминологически, так и тактически при выборе подходов к лечению пациенток с раковыми и предраковыми заболеваниями шейки матки [19, 57, 140].

Еще одним ключевым событием в эволюции скрининга рака шейки матки явилось открытие вируса папилломы человека (ВПЧ) и выявление связи его с цервикальным раком. Авторство установленной связи принадлежит Harold zur Hausen, получившему Нобелевскую премию в 2008 году. На сегодняшний день идентифицированы более 450 видов ВПЧ. К неонкогенным генотипам или низкого риска относят 6, 11, 42, 43 и 44 типы. Тогда как, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82 – относятся к типам ВПЧ высокой онкогенности [64, 205]. Среди генотипов ВПЧ наивысшей канцерогенностью обладают 16 и 18, с

которыми ассоциированы более 70 % случаев онкологических заболеваний шейки матки [12, 267]. Другие типы, такие как ВПЧ 31, 33, 35 и 52 рассматриваются клиницистами и исследователями как генотипы среднего риска, характеризующиеся 5–6 % рисками развития рака шейки матки [165]. Вирусы обычно инфицируют выстилающий эпителий чешуйчато-столбчатого сочленения, реплицируясь в зрелых эпителиальных клетках, нарушают контроль нормального клеточного цикла, что приводит в свою очередь к дальнейшему неконтролируемому делению и генетическим поломкам. Большинство ВПЧ-индуцированных цервикальных нарушений носят временный характер, спонтанно регрессируют на протяжении от одного до двух лет [130, 188, 198]. Однако, персистенция высоко онкогенных генотипов ВПЧ наряду с предрасполагающими факторами в формате полиморфизма генов комплексов гистосовместимости, равно как гена p53, вовлеченных в процесс клиренса и поддержания ВПЧ инфекции, может способствовать формированию интраэпителиальных нарушений высокой градации, характеризующихся 0,5–1 % в год риском прогрессии к инвазивным формам карциномы [163].

Понимание биологии ВПЧ, его связи с раком шейки матки позволило внедрить унифицированную Bethesda System, предложенную в 1988 году в штате Мериленд, США, использовавшую подразделение интраэпителиальных нарушений на нарушения высокой и низкой градации (high-grade squamous intra-epithelial lesions – HSIL; low-grade squamous intra-epithelial lesions – LSIL) [210]. В дальнейшем многочисленными исследованиями подтверждена высокая чувствительность и специфичность данного подхода, а сочетание его с ВПЧ тестированием одобрено FDA для диагностики интраэпителиальных нарушений [142, 157, 277].

Среди методов визуализации, используемых при скрининге патологии шейки матки, кольпоскопия получила наиболее широкое распространение [104, 135, 276]. В 1925 году Hans Hinselmann впервые описал метод, позволяющий визуализировать шейку матки полностью и ее наиболее значимые в отношении риска развития неоплазии зоны. Визуализационная оценка проводится с

использованием 3–5 % уксусной кислоты, вызывающей дегидратирование метапластических/диспластических клеток, инфицированных ВПЧ, что приводит к специфической окраске их и рассматривается в качестве критерия цервикальной неоплазии [74]. Уксусная кислота может быть заменена раствором Люголя, обеспечивающего желтоватую окраску непластических областей в силу утраты клетками гликогена [74]. Такая экспресс-диагностика может быть некой альтернативой цитологическим исследованиям в ресурс-ограниченных условиях [109]. Она проста в исполнении, экономически оправдана, с чувствительностью 80 %, а специфичностью 92 % [87].

Попытки автоматизации скрининга цервикального рака предпринимаются с 1950-х годов с целью повысить его эффективность. Однако, автоматизированные системы скрининга, одобренные FDA (Neuromedical Systems, Inc., Suffern, New York, US; AutoPap 300 QC – Redmond, Washington, US) появились лишь в середине-конце 1990-х, получив дальнейшее развитие в разработках сегодняшнего дня (ThinPrep® Pap test) [67, 87, 182, 288].

Жидкостная цитология вошла в практику врача акушера-гинеколога почти 50 лет назад. При проведении жидкостной цитологии анализу подлежит случайная фиксированная и гомогенизированная выборка клеток [239]. Жидкостная цитология позволяет провести оценку обычных мазков по Папаниколау, имея целью оптимизировать оценку, а также снизить вероятность получения неудовлетворительных мазков и уменьшить артефакты из-за воспалительных клеток, клеток крови и слизи, способных помешать микроскопической оценке [176, 228]. Использование жидкостной цитологии в ресурс-ограниченных условиях весьма затруднено в силу необходимости экспертной оценки обученного персонала и патологов и, несомненно, окончательная верификация осуществляется при выполнении биопсии [109]. Тенденция последних лет сопряжена с использованием искусственного интеллекта для автоматизированной оценки цервикальных мазков [67, 212, 243]. Появившиеся публикации демонстрируют высокую диагностическую ценность использования искусственного интеллекта, однако сравнительная оценка проводится с золотым

стандартом – цервикальной биопсией [69, 70, 126]. Так, согласно Hou X., et al. (2022), чувствительность диагностики CIN I составляла 88,9 %, а специфичность – 95,8 %, а в отношении CIN II чувствительность составляла 90,1 %, а специфичность 94,4 %, чувствительность и специфичность в отношении CIN III были 90,9 % и 94,4 %, соответственно [86].

Среди многочисленных методов диагностики патологии шейки матки, в последнее время актуализированы подходы к вопросу изучения микробиотического состава влагалища наряду с другими биологическими нишами, влияние дисбиоза на патогенез различных патологических состояний находится в сфере интересов современных исследователей и клиницистов [52, 152, 270, 291].

1.2 Особенности микробиоты влагалища при патологии шейки матки

Микробиом человека представлен триллионами бактерий, археобактерий, грибами, простейшими и вирусами, играющими ключевую роль в поддержании здоровья организма-хозяина и оказывающими влияние на течение заболеваний [25, 270]. Широко известно влияние трансформации микробиоты на процессы саногенеза, ассоциированные с микробным составом и меняющимся разнообразием заболеваний, сопряженным с микробиотой патологическими изменениями, а также успешные попытки трансплантации фекальной микробиоты [141, 181, 211, 249]. Но, невзирая на очевидный прогресс, наше понимание динамических изменений микробиоты при нарушениях репродуктивной системы у женщин остается недооцененным и предполагает дальнейшее изучение и развитие [30, 31, 132, 154]. Существенный пробел в знаниях о роли влагалищной микробиоты в патогенезе гинекологических заболеваний является предметом дискуссии в профессиональных сообществах [194, 271]. Микробиота влагалища

представляется динамической экосистемой, подверженной влиянию со стороны фазы менструального цикла [257, 263], возраста [255], стресса [79, 284], приема гормональных контрацептивов [287], беременности [264], приема антимикробных препаратов [113] и сексуальной активности [283].

Состав влагалищной микробиоты классифицируется на пять типов микробных сообществ в соответствии с доминантной микробной флорой [6, 26, 31, 151, 179, 282]. Молочнокислые бактерии, преобладающие в составе типов микробных сообществ, способствуют поддержанию влагалищного pH от 3,5 до 4,5, что является защитным фактором от патогенных микроорганизмов, сдерживающим рост флоры, сопряженной с бактериальным вагинозом (БВ), препятствующим дальнейшей ее колонизации [42, 56, 128]. Доминирующие в CST-IV анаэробные и микроаэрофильные бактерии представляют собой неоптимальный микробиом, ассоциированный с рисками предраковых трансформаций эпителия шейки матки и прочих локализаций [281]. И, если влагалищная микробиота довольно широко изучена, то микробиота верхних отделов репродуктивного тракта женщин, включающая полость матки, фаллопиевы трубы, яичники, остается малоизученной. Недавними исследованиями было показано, что матка не является стерильным органом [248, 266] и, несомненно, необходимы безупречные техники для трансвагинальной оценки микробиоты верхних отделов репродуктивного тракта во избежание контаминации влагалищной микробиоты [221].

Исследователями отмечен половой диморфизм микробиоты кишечника с учетом гормональной цикличности, применяются даже такие термины как микросексом/микрогендером [201, 244]. Статус микробиоты кишечника женщин ассоциирован с половыми различиями и распространенностью заболеваний, а также иммунными вариациями [296]. Так, например, недавними исследованиями было продемонстрировано, что глюкоронид-конъюгированные эстрогены и фитоэстрогены могут деконъюгироваться бактериальной β -глюкононидазой, которая может оказывать влияние на уровни половых стероидов, разрывая рецепторно-медиаторную связь [132, 144].

БВ и вульвовагинальный кандидоз (ВВК) – являются доминирующими причинами влагалищных инфекций [42, 56, 218, 245]. Глобально, свыше четверти всех женщин подвержены симптоматике БВ с учетом региональных и этнических вариаций [100, 156]. Это заболевание, не относящееся к инфекциям, передаваемым половым путем (ИППП), возникающее в результате влагалищного дисбиоза, классически ассоциированного с малым количеством молочнокислых бактерий во влагалище и повышением доли анаэробов, таких как *Gardnerella vaginalis*, *Fannyhessea (Atopobium) vaginae*, *Mycoplasma genitalium*. Один из механизмов развития БВ сопряжен с недостаточной продукцией молочной кислоты *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus jensenii*, *Lactobacillus gasseri*, которые препятствуют адгезии анаэробных бактерий к влагалищному эпителию [136, 285]. Кроме того, БВ ассоциирован с рисками инфицирования ИППП, включая вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) [85, 114, 251]. Понимание баквагиноз-ассоциированных микробиотических нарушений довольно сложно в силу отличий в профиле влагалищной микробиоты в разных этнических группах, с учетом диеты и образа жизни [120, 170].

Современные подходы в реализации антимикробной терапии анаэробных дисбиотических нарушений при БВ не менялись на протяжении последних 50 лет и предполагают назначение перорального или интравагинального метронидазола или же использование интравагинальных форм клиндамицина. При этом частота рецидивов достигает 80 %, что указывает на острую необходимость пересмотра тактики ведения таких пациенток с учетом понимания микробиотических изменений экосистемы влагалища и микробиома организма в целом [71].

ВВК высоко ассоциирован с избыточным ростом условно-патогенных грибов рода *Candida albicans*. Известно, что около 75 % женщин хотя бы раз в жизни перенесли грибковую инфекцию и у 8 % из них отмечается рецидивирующее течение после проведенного лечения [286, 292]. Возрастает резистентность грибковой инфекции к используемым антимикотическим

препаратам [166, 215]. Современный стандарт лекарственной терапии дрожжевой инфекции включает использование Азолов, нарушающих целостность мицелл. Однако, рецидивирование после назначения пероральных форм антимикробных препаратов встречается весьма часто, что связано с подавлением антибактериальными препаратами кишечной микрофлоры, приводящем к формированию неоптимальной микробиоты во влагалищной нише [117, 261, 265].

Известно, что молочнокислые бактерии модулируют влагалищное микробное сообщество и, как было показано в эксперименте, надосадочная жидкость *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri* в значительной степени сокращала рост *C. albicans* [124]. Одним из вероятных механизмов рассматривается конкуренция за адгезию к эпителию стенки влагалища [166, 167]. Принимая во внимание сложные взаимоотношения между ВВК и микробиомом хозяина, манипулирование микробиотическим составом для предупреждения и лечения грибковой инфекции является логически выверенным подходом [254, 286, 292].

Другим распространенным заболеванием репродуктивной системы женщин, ассоциированным с микробиомом, является папилломовирусная инфекция (ПВИ) человека, рассматриваемая многими исследователями и клиницистами как причинно-следственная связь с развитием рака шейки матки [15, 16, 93, 180]. Женщины с влагалищным дисбиозом/бактериальным вагинозом находятся в зоне повышенного риска инфицирования ИППП, включая ВПЧ и ВПЧ-ассоциированные заболевания, включая рак шейки матки [106, 134]. Известно, что БВ ассоциирован с высокой распространенностью и персистенцией ВПЧ инфекций, равно как и с прогрессией предзлокачественных и злокачественных заболеваний шейки матки [12, 78, 89, 101, 260]. При этом, лишь отдельные публикации использовали микробиом-ассоциированный подход к оценке взаимосвязи БВ и ВПЧ инфекции, размер выборки в которых был невелик при весьма специфичной популяции пациенток [75, 226, 273]. Невзирая на продемонстрированную связь, остается не выясненным, ассоциирован ли какой-либо определенный бактериальный таксон с цервикальными формами ВПЧ-инфекции.

1.3 Защитные механизмы микробиоты влагалища

Протективные свойства эндогенной влагалищной микробиоты, препятствующие колонизации патогенных микроорганизмов в органах репродуктивной системы женщин, сопряжены с компонентами локальной иммунной защиты [75, 226, 273]. Она представляет собой ответ первой линии организма хозяина и состоит из нескольких компонентов, обеспечивающих протективные барьеры от инвазии патогенной микрофлоры [51, 72, 223]. Эпителий слизистой оболочки влагалища и вырабатываемая слизь создают некий физический барьер [138, 272]. Слизь, в состав которой входят гликопротеиды, известные как муцины, задерживают патогены в гелиевой субстанции, предотвращая проникновение их к верхним отделам женского репродуктивного тракта [173, 262]. Рядом исследователей в эпителии влагалища выделены *Toll-like* рецепторы [149, 178] и естественные антимикробные пептиды [233]. *Toll-like* рецепторы способны распознавать молекулярный портрет патогенов, тем самым выполняя ключевую роль в антигенной защите и инициации иммунного ответа [233]. Секретируемые влагалищным эпителием пептиды, обладают широким спектром антимикробной активности и представлены дефензином [127], элафином [213], лизоцимом [83], а также ингибиторами лейкоцитарных протеаз [213] и лактоферрином [171, 232]. Кроме того, эти биологические субстанции обладают рядом функций, включая влияние на клеточную пролиферацию, выработку цитокинов, хемотаксис, модуляцию адаптивного иммунитета [118, 199].

Нарушения в составе влагалищной микробиоты сопряжены с рядом неблагоприятных последствий. БВ – наиболее распространенное гинекологическое заболевание среди женщин детородного возраста, встречающееся примерно у 30 % женщин со значимыми различиями в распространенности среди этнических групп, демонстрирует особое значение социально-экономического статуса исследуемых популяций [236].

Микробиологически БВ характеризуется драматическим смещением влагалищной микробиоты от доминантной молочнокислой флоры к полимикробной, состоящей из строгих и факультативных анаэробных бактерий, среди которых *Gardnerella vaginalis* играет одну из ведущих ролей [145], и как было показано недавними исследованиями, представлена 13 геномными видами [133].

В последние годы БВ многими исследователями и клиницистами рассматривается в аспекте многочисленных, ассоциированных с данным заболеванием, неблагоприятных исходов. Как сообщалось недавним систематическим обзором и мета-анализом, БВ в значительной степени повышает риски развития гинекологических послеоперационных осложнений, воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) [10, 42, 56, 98], инфекций мочевыводящей системы [77], бесплодия [222]. Более того, известно, что БВ ассоциирован с неблагоприятными исходами беременности, такими как выкидыш и рецидивирующее невынашивание беременности [195], а также преждевременные роды (ПР) и низкий вес при рождении, высокая неонатальная заболеваемость, смертность [225]. Кроме того, БВ способствует передаче ИППП, включая ВИЧ [99], ВПЧ [7, 51, 97], а также *Neisseria gonorrhoeae* и *Chlamydia trachomatis* [238].

Смена парадигмы изучения БВ произошла в 2005 году, когда Swidsinski et al. (2005) открыли биопленки полимикробной природы на влагалищном эпителии с использованием флюоресценции *in situ* гибридизации [76]. Исследование этих биопленок показало содержание высоких концентраций различных бактериальных групп и наиболее доминантную среди них – *Gardnerella spp.* [146].

Понятие биопленки может быть определено как структурированные сообщества бактерий, прикрепленные к само-воспроизведенному матриксу внеклеточной полимерной субстанции [103]. Эти сложные структуры часто содержат каналы, позволяющие циркулировать нутриентам [103]. Также они могут содержать генетически идентичные клетки в различных участках, подтвержденное экспрессией генов [297], что способствует лучшей

переносимости стрессового воздействия со стороны факторов окружающей среды [177, 187]. Формирование биопленок – процесс динамический и сложный, в который вовлечены многочисленные взаимодействия между различными бактериальными видами и клетками организма хозяина [203]. Жизненный цикл биопленок включает несколько стадий: (1) адгезия на клеточной подложке, (2) выработка внеклеточных полимерных субстанций с развитием зрелых структур биопленки и (3) распределение путем отщепления агломераций или отдельных клеток [168, 203]. На сегодняшний день детальный механизм формирования биопленок при БВ не известен [246]. Однако, достоверно известно, что первая стадия формирования биопленок сопряжена с микробной адгезией к эпителиальным клеткам влагалища [253]. Такой процесс минимизирует контакт микроорганизмов с внеклеточными ферментами и антителами, равно как и сокращает шансы быть смытыми влагалищной жидкостью или мочой [147, 165]. О способности *Gardnerella spp.* колонизировать клетки эпителия влагалища было известно еще в 80-х годах прошлого века [143, 237]. Эпителиальные клетки влагалища, покрытые бактериями, так называемые «ключевые клетки» (clue-cells), представляющие один из критериев Amsela для диагностики БВ, можно ожидаемо увидеть в случае формирования биопленки. Интересен тот факт, что «ключевые клетки» распознавались на протяжении десятилетий, но лишь относительно недавно их стали ассоциировать с процессом формирования биопленок [76]. Многочисленными исследованиями была подтверждена высокая вирулентность *Gardnerella spp.* и способность их к адгезии на эпителиальных клетках баквагиноз-ассоциированных бактерий [145, 220].

Значимость межвидового взаимодействия в пределах бактериального сообщества биопленки описана в отношении различных ниш микробиоты человека, в том числе и влагалища [275]. Взаимодействие носит синергический характер, за счет выработки специфических метаболитов, изменения окружающей среды и создания условий для роста и размножения других видов [246], или антагонистический, в виде соперничества за питательные вещества и

как результат рестрикция роста [169, 200, 295]. Направленность межвидового взаимодействия может оказывать значимое влияние на эффективность антимикробной терапии [80].

Несомненно, вопросы резистентности к проводимой антимикробной терапии БВ, коморбидные состояния, требующие дифференциации как при выборе тактики лечения, так и своевременности диагностики, предполагают применение наиболее оправданных, персонифицированных подходов с учетом цитологических и микробиотических характеристик [52, 64, 185, 298]. Предложенные методики скрининга цервикального рака, применение современных подходов стратификации рисков имеют чрезвычайную значимость, однако, велика доля пациенток ни разу не подвергнутых скринингу, как и тех, которые начали, но не завершили диагностический процесс. Как было показано в исследовании Buss et al. [73], лишь 39,8 % женщин с аномальной цитологической картиной были исследованы с использованием кольпоскопии. Децентрализация кольпоскопии, доступность ее помимо клиник второго и третьего уровня, позволит расширить диагностические возможности по выявлению патологии шейки матки на доклиническом этапе [119].

Согласно существующим на сегодняшний день подходам, одобренным The American Society of Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) и American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), клиническими рекомендациями российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ) «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки», женщины в возрасте 30–65 лет должны быть подвергнуты скринингу с обязательной цитологической оценкой каждые 5 лет, а у женщин моложе 30 лет рекомендовано проведение цитологии раз в три года [108]. Очевидно, что высокая распространенность БВ на фоне персистирующей ВПЧ инфекции носит ассоциативный характер и предполагает детальный анализ и персонифицированный подход, как к диагностическим аспектам, так и терапевтическим мерам в том числе и у бессимптомных пациенток [81, 207].

1.4 Роль лактобактерий и микронутриентов в поддержании равновесия микробиоты влагалища

Известно, что персистенция ВПЧ высокого риска способствует усилению деструктивных изменений гомеостаза влагалищной экосистемы, дисрегуляции клеточного цикла, подавлению апоптоза, а также нарушениям иммунной защиты, приводя к реализации онкогенного потенциала данных изменений [258]. Нарушенный баланс микробиоты влагалища приводит к повышенной экспрессии ВПЧ, что в свою очередь способствует изменению цервикальной цитологической картины [122, 280]. Способность *Lactobacillus* сдерживать прогрессию цервикальных интраэпителиальных нарушений сопряжена с активацией как локальной иммунной защиты, так и системы иммунитета в целом [122]. При этом известно, что превалирование условно патогенной флоры (УПФ) способствует росту частоты ВПЧ инфицирования и заболеваемости предраковыми нарушениями шейки матки [162, 293].

Известно, что основой влагалищной микробиоты у азиаток и женщин белой расы являются молочнокислые бактерии, соответственно у 80,2 % и 89,7 % от общего числа представителей микробного сообщества [241]. И, напротив, среди женщин афроамериканского и латиноамериканского происхождения доля *Lactobacillus* составляет лишь 59,6 % и 61,9 % соответственно [241].

Проведенным недавно исследованием выявлено, что ВПЧ у 151 женщины (65 ВПЧ-позитивные и 86 ВПЧ-негативные) в значительной степени ассоциировался с более высоким распространением анаэробной флоры (*Bacteroides plebeius*, *Acinetobacter lwoffii*, *Prevotella buccae*) [123]. Вероятно, что нарушение микробиоты влагалища может оказывать влияние на иммунный ответ в отношении ВПЧ-инфекции, что многими исследователями рассматривается как один из механизмов развития рака шейки матки [225, 242, 279]. Для влагалищной микробиоты женщин, инфицированных ВПЧ, характерна, высокая распространенность *Prevotella*, *Sneathia*, *Dialister*, *Bacillus*

на фоне значимо меньшей доли *Lactobacillus* в сравнении со здоровыми женщинами [214]. Кроме того, сниженная численность *Lactobacillus* и преобладание *G. vaginalis*, сопряжены с высоким риском инфицирования ВПЧ и развитием цервикальной неоплазии [160, 196]. Недавним систематическим обзором и мета-анализом показано, что проведение терапии влагалищного дисбиоза приводит к снижению распространенности инфицирования ВПЧ и развития рака шейки матки [278]. Представленный анализ находит подтверждение в ряде последующих исследований, установивших связь системной (ВПЧ, иммуносупрессивные препараты) и локальной (нарушения влагалищной микробиоты) иммуносупрессии, что значимо повышает риск развития цервикальной неоплазии [52, 64, 202, 229].

Исследование Pierro et al. (2021) впервые продемонстрировало, что пероральный прием *Lactobacillus crispatus* может изменить статус CST и повысить клиренс ВПЧ [209]. Персистенция ВПЧ-инфекции высокого риска способствует развитию предраковых заболеваний шейки матки [94, 131]. *Lactobacillus* активируют иммунную систему и подавляют пролиферацию клеток злокачественных опухолей посредством секреции противоопухолевых метаболитов, включающих фосфорилированные полисахариды и внеклеточные полисахариды [82, 84]. Молочнокислым бактериям отводится роль модулятора иммунного ответа. Взаимодействие происходит непосредственно через кишечник-ассоциированную лимфоидную ткань и иммунные клетки слизистой оболочки. Вероятный механизм противоопухолевого действия молочнокислых бактерий сопряжен с регуляцией иммунного ответа, усилением противоопухолевого иммунитета, барьерной функции кишечника, а также индукцией апоптоза в опухолевых клетках [84].

Еще одной коморбидной ассоциацией является инфицирование *U. urealyticum*, способствующее ВПЧ инфекции, и росту цервикальных интраэпителиальных неоплазий [129]. Анаэробный характер метаболизма бактериального сообщества при БВ приводит к избыточной продукции нитрозаминов, обладающих канцерогенным эффектом и росту концентраций

фосфолипазы А₂ в цервикальном секрете, что в целом повышает восприимчивость слизистой к вирусной нагрузке ВПЧ [96, 247].

В противоопухолевый иммунный ответ вовлечены как В-, так и Т-лимфоциты, ведущая роль последних подтверждается многочисленными исследованиями [216, 269]. Цитотоксический пул Т-лимфоцитов и Т-хелперов, маркерами которых являются CD4+, играют значимую роль в противоопухолевом иммунитете. Соотношение CD4+/CD8+ имеет важное значение в регуляции иммунного ответа. Снижение этого показателя свидетельствует о снижении Т-клеточного иммунитета и сопряженного с ним риска развития онкогенеза [139, 219]. Вместе с тем, проведенный в недавнем исследовании мультивариантный логистический анализ показал, что Т-лимфоциты не являются независимым фактором ВПЧ высокого риска, указывая на тот факт, что цервикальная иммунная дисфункция не сопряжена непосредственно с ПВИ, но обладает синергическими характеристиками с нарушениями баланса влагалищной микрофлоры и прочими факторами [105, 193].

Микробиота влагалища находится в равновесном взаимозависимом отношении с организмом хозяина, оказывая существенное влияние как на состояние здоровья, так и на течение патологических процессов. Невзирая на многочисленные попытки выявить механизмы, вовлеченные в процессы жизнедеятельности микроорганизмов влагалища и других биологических ниш человеческого организма, биологическая релевантность такого взаимодействия остается неизвестной [172, 197]. Поскольку влагалищный эпителий служит значимой точкой проникновения для микробов, включая как УПФ, так и ИППП, глубокое понимание механизмов адгезии и распространения флоры, вовлеченной в полимикробное взаимодействие, прольет свет на детерминанты вирулентности, прогнозирование биологических, физиологических и социодемографических последствий дисбиотических изменений [44, 52, 206, 274].

Роль микронутриентов в поддержании нормального состояния микробиоты влагалища на сегодняшний день активно изучается.

В недавнем исследовании представлен проведенный кросс-секционный анализ среди пациенток репродуктивного возраста, получающих гормональную

контрацепцию. Анкетирование пациенток по поводу приема микронутриентов и оценка состава микробиоты влагалища позволили выявить энергетический профиль и микронутриенты, ассоциированные с развитием БВ [18, 44, 95]. Подавляющее число исследований посвящены изучению взаимосвязи влагалищного дисбиоза и уровня сывороточного витамина D [289, 290]. Однако, рядом исследователей получены результаты, опровергающие взаимосвязь нарушений микробиоты влагалища и дефицита витамина D [88].

Лишь единичные исследования посвящены влиянию других микронутриентов на состояние микробиоты влагалища. Авторы одного из них установили, что субклинический дефицит железа чаще регистрировался у пациенток с БВ [250]. Однако, другими исследователями такая взаимосвязь не выявлена [179, 208]. Еще одно исследование продемонстрировало снижение частоты БВ при повышении уровня витамина А [91]. Также установлена связь концентрации витамина Е и БВ [90].

По мнению многих исследователей цинку отводится одна из ключевых ролей в процессах регулирования роста женских половых клеток. Во время развития фолликула в первую фазу менструального цикла, достаточная концентрация цинка в ооцитах способствует поддержанию мейотического ареста профазы I, а также процессам созревания ооцитов. Цинк необходим для нормального оплодотворения и вынашивания нормальной беременности [234, 299]. Дефицит цинка среди женщин репродуктивного возраста способствует колонизации стрептококков группы В, являющихся фактором риска ПР и неблагоприятных исходов беременности. В недавнем исследовании проведена оценка влияния дефицита цинка на структуру влагалищной микробиоты, при этом были установлены таксономические биомаркеры, способствующие риску развития инвазивного внутриматочного инфицирования [174]. Многочисленными эпидемиологическими исследованиями показана роль цинка как противоопухолевого микроэлемента за счет его антиоксидантных свойств [148, 300]. Так недавним исследованием продемонстрирована более высокая частота рецидивов гинекологических раков среди женщин с верифицированным

дефицитом цинка [300]. Дополнительный прием цинка считается целесообразным при проведении химиотерапии у женщин, страдающих различными формами гинекологических злокачественных заболеваний [301].

Таким образом, изучение роли микронутриентов в развитии сочетанной патологии влагалища на фоне их дефицита, влияющего на возникновение цервикальных интраэпителиальных неоплазий шейки матки, является актуальной задачей. Также остается не до конца изученным вопрос о методах диагностики CIN у пациенток с дисбиозом влагалища на фоне ВПЧ-инфицирования, что требует изучения, сравнения всех методов и выбора приоритетной тактики в зависимости от возраста и тяжести процесса.

ГЛАВА 2. ДИЗАЙН, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Диссертационная работа проведена на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии № 2 ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России и на базе клиники ООО «*Центр кольпоскопии и цервикальной патологии*» г. Краснодар в период с 2021 по 2025 годы. Планирование и проведение исследования соответствовало научному направлению кафедры «Репродуктивное здоровье семьи в интергенетическом интервале», зарегистрированное под № АААА-А20-120071690053-6.

2.1 Дизайн и этапы проводимого исследования

Достижение цели и вытекающих из неё задач проведено в 3 этапа. Дизайн показан на рисунке 1. Получено разрешение НЭК ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России: протокол № 103 от 12 октября 2021 года.

На I этапе проведен ретроспективный анализ медицинской документации, содержащей проведенные диагностические методы заболеваний шейки матки: цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN – cervical intraepithelial neoplasia) разной степени выраженности, доброкачественных и злокачественных образований в разном возрасте у 1493 пациенток, которые были разделены на три группы: 18–25 лет (n = 240); 26–35 лет (n = 763); 36–55 лет (n = 490). Данная когорта для исследования была отобрана при анализе 3000 историй болезни пациенток, обратившихся на прием в клинику за период с 2021 по 2025 годы. Пациенткам с наличием ВПЧ (n = 609 пациенток) дана была общая характеристика, а также оценены результаты проведенного исследования с учетом имеющегося диагноза и возраста обследуемых. В соответствии с возрастом все пациентки с ВПЧ были подразделены на три группы: I группа

(n = 179), состояла из пациенток 18–25 лет; II группа (n = 309) из пациенток 26–35 лет и III группа (n = 121) из пациенток 36–55 лет.

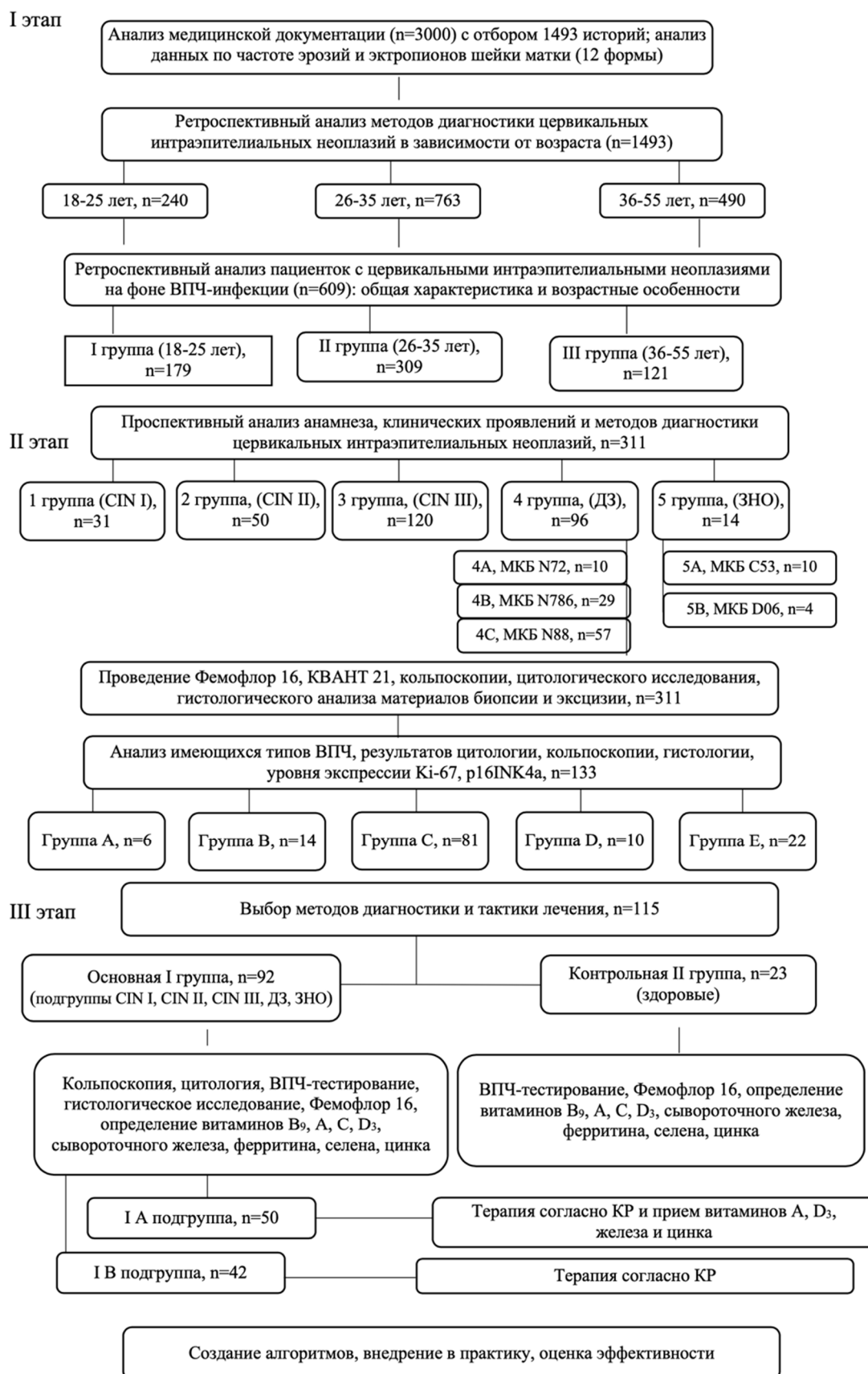


Рисунок 1 – Дизайн исследования

На II этапе проведен проспективный анализ в клинических группах с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями разной степени тяжести на фоне ВПЧ-инфекции у 311 пациенток, которые в зависимости от гистологического диагноза эксцизионного материала, были подразделены на пять групп: 1 группа (CIN I, n = 31); 2 группа (CIN II, n = 50); 3 группа (CIN III, n = 120); 4 группа (доброкачественные заболевания ((ДЗ), n = 96), 5 группа (злокачественные новообразования ((ЗНО), n = 14). У всех 311 пациенток было оценено состояние микробиоты влагалища при помощи Фемофлор 16, определены типы ВПЧ при помощи Квант 21. С учетом тяжести патологического процесса на шейке матки в группах изучена связь между данными кольпоскопической картины, результатами цитологического исследования, гистологического анализа первичного биопсийного и эксцизионного материала. Из 311 проспективно обследованных пациенток, были отобраны (методом простой выборки) 133 пациентки, которые были представлены: группой А (CIN I, n = 6); группой В (CIN II, n = 14); группой С (CIN III, n = 81); группой D (ЗНО, n = 10), группой E (ДЗ, n = 22). У них всех были оценены картины кольпоскопии, результаты цитологии, гистоисследования первичного биопсийного и эксцизионного материала, типирование ВПЧ, изучено состояние микробиоты влагалища, а также проведено определение маркеров экспрессии Ki-67 и p16/INK4a.

На III этапе (проспективно) обследовано 92 пациентки (основная I группа), у которых кроме проведенных стандартных методов исследования (кольпоскопия, цитология, биопсия и эксцизия шейки матки с последующим гистологическим исследованием полученного материала по имеющимся показаниям, ВПЧ типирования, определения состояния микробиоты влагалища) были изучены уровни витаминов B₉, A, C, E, D₃, сывороточного железа, ферритина, микроэлементов цинка и селена, а также уровень глюкозы в сыворотке крови. С целью контроля, было проведено исследование уровня витаминов B₉, A, D, ферритина, сывороточного железа и цинка у здоровых пациенток, обратившихся для проведения ежегодного профилактического

осмотра и составивших контрольную II группу, $n = 23$. Выбор микронутриентов был связан с выявленными именно их дефицитом в основной I группе. Основная I группа, состоящая из 92 пациенток с проявлениями CIN разной степени выраженности, была разделена на подгруппы: подгруппа IA ($n = 50$) и подгруппа IB ($n = 42$). Пациенткам обеих подгрупп была проведена терапия заболеваний шейки матки в соответствии с клиническими рекомендациями [37], лечение бактериального вагиноза (БВ) в соответствии с имеющимися клиническими рекомендациями [34] было проведено до хирургического лечения. Отличие между подгруппами заключалось в том, что в подгруппе IA дополнительно внутрь назначали витамины А, D₃, железо и цинк.

На основании проведенного исследования были разработаны и внедрены в клиническую практику «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».

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

Критерии исключения: пациентки моложе 18 лет, не подписавшие информированное согласие, имеющие в настоящее время инфекции, передаваемые половым путем, наличие острых воспалительных процессов генитальной и 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.

Обследование всех пациенток проводилось в соответствии с действующим, на период его проведения, приказа Министерства здравоохранения РФ от 20 октября 2020 г. № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология», клинических рекомендаций [33, 35, 37].

2.2 Клинические методы обследования

У всех пациенток изучали общий, соматический и репродуктивный анамнез, был проведен анализ с целью выявления наиболее значимых жалоб при рассматриваемой патологии. Исследуемые пациентки были осмотрены по системам. У всех путем взвешивания определяли вес (кг) и измеряли рост (м), после чего по формуле рассчитывали индекс массы тела (ИМТ).

$$\text{ИМТ} = \text{вес в кг} / (\text{рост м})^2 \text{ кг/м}^2 \quad (1)$$

Проведен сбор анамнеза: общего и репродуктивного. Всем обследованным пациенткам был проведен гинекологический осмотр, во время которого оценено состояние наружных половых органов, осмотрена шейка матки и слизистая влагалища в зеркалах с последующим проведением бимануальной влагалищно-брюшностеночной пальпации. Осмотрена область ануса. На всех пациенток были заведены оригинальные опросники (Приложение А).

2.3 Лабораторные методы исследования

В утренние часы, стандартным способом, до 09.00 утра натощак, из локтевой вены после 12 часов голода проводился забор крови для определения уровня глюкозы (N = 4,1–6,1 ммоль/л); сывороточного железа (Fe) (N = 6,6–

26,0 мкмоль/л); ферритина (N = 10–120 мкг/л); витаминов D₃ (N = 30–50 нг/мл); B₉ (N = 7–39,7 нмоль/л); A (N = 0,3–0,8 мкг/мл); E (N = 5–18 мкг/мл); C (N = 4–20 мкг/мл); микроэлементов селена (N = 23–190 мкг/л); цинка (N = 700,0–1140,0 мкг/л).

Определяли различными методами: витамин B₉ – иммунохемилюминесцентным анализом; витамины A, E, C – при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией; витамин D – электрохемилюминесцентным иммуноанализом (ECLIA); селен – Масс-спектрометрией с индуктивно-связанной плазмой; цинк – колориметрическим методом (IFCC); железа – колориметрическим фотометрическим методом; ферритин – методом иммунотурбидиметрии; глюкозу – ферментативным УФ методом (гексокиназным).

2.4 Методы, применяемые для изучения микробиоты влагалища

Исследование микрофлоры урогенитального тракта проводили с помощью **Фемофлор-16**. Анализировали мазок на наличие ДНК следующих микроорганизмов: лактобактерий (*Lactobacillus spp.*), факультативно-анаэробных (*Enterobacterium spp.*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*), облигатно-анаэробных микроорганизмов (*Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Porphyromonas spp.*, *Eubacterium spp.*, *Sneathia spp.*, *Leptotrichia spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Megasphaera spp.*, *Veilonella spp.*, *Dialister spp.*, *Lachnobacterium spp.*, *Clostridium spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Atopobium (Fannyhessea) vaginae*), определение грибов рода кандиды (*Candida spp.*), а также условно патогенных (*Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum + parvum*) и патогенных (*Mycoplasma genitalium*) микроорганизмов. Забор проводили стерильным одноразовым зондом с погружением полученного материала в пластиковые пробирки объемом 1,5 мл с

300 мкл стерильного физиологического раствора. Перед исследованием исключались все манипуляции (туалет половых органов, спринцевания), материал был без примеси крови, с минимальным количеством слизи, исключены мануальные осмотры, соскобы из влагалища брались одноразовым зондом с боковой стенки. Зонд с биоматериалом погружали в пробирку с транспортной средой, тщательно прополоскав, извлекали его прижимая к стенке для удаления лишней жидкости. Время от взятия до исследования не превышало 24 часа. Во всех образцах контроль взятия материала (КВМ) был выше 4,0 [24]. Перед исследованием материал центрифугировали 10 минут при 13 000 G. Выделение ДНК и РНК проводилось с использованием реагентов для выделения нуклеиновых кислот ПРОБА-НК (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). Амплификация проводилась в режиме «реального времени» (РВ) при помощи прибора «ДТ-964» («ДНК-Технология», Россия). На каждом цикле амплификации проводили измерение уровня флуоресценции по каналам FAM, HEX, ROX. Результаты обрабатывались автоматически. Тип микробиоценоза оценивали по количеству лактобациллярной флоры: при доле лактобактерий в ОБМ 80 % и выше, считали это «нормоценоз», при полном отсутствии лактобактерий или их доле в ОБМ менее 80 % считали это «дисбиоз».

Штаммы **лактобактерий** определяли методом масс-спектрометрии – матрично-активированная лазерная дезорбционная / ионизационная времяпролетная масс-спектрометрия – MALDI-ToF microflex с помощью аппарата масс-спектрометр microflex производства фирмы «Bruker Daltonics Inc», США. Забор проводили из цервикального канала (ц/к) и влагалища тонким стерильным тампоном, помещали его в контейнер COPAN с транспортной средой Амиес и доставляли в лабораторию в течение 48 часов.

Определение ВПЧ проводили реагентами HPV **Квант 21** для выявления, типирования и количественного определения ДНК ВПЧ в режиме реального времени Human Papillomavirus (HPV) низкого (6, 11, 44) и высокого (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82) канцерогенного риска в биоматериале. Исследование проводили у менструирующих пациенток или до менструации, или через два дня после её окончания, исключая

предварительный туалет половых органов и спринцевание. Использовали стерильный одноразовый зонд и пластиковые пробирки объемом 1,5 мл с транспортной средой. Применяли метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией результатов в режиме реального времени. Важно качество взятия материала, необходимо получить большее количество эпителиальных клеток и минимальное количество слизи и примеси крови. Забор проводили до бимануального исследования, с заднебокового свода влагалища и из ц/к. Перед взятием соскоба из ц/к ватным тампоном удаляли слизь, воспалительный экссудат, кровь (если имелись). Учитывали КВМ: при показателе менее 4,0 Lg считали, что материала недостаточно.

Выявление **атипичных клеток** в мазке проводили при помощи цитологического исследования материала из шейки матки и наружного маточного зева, окрашенного по методу Папаниколау. Забор проводили при помощи цервикальной щетки с экзоцервикса, с участка на границе многослойного эпителия и цилиндрического эпителия ц/к и из нижней трети эндоцервикса. Материал окрашивали гематоксилином или оранжевым красителями, затем кислым красителем эозином. После чего определяли изменения ядер и цитоплазмы клеток. Клеточный состав и его описание было классифицировано по терминологической системе Бетесда (таблица 1).

Таблица 1 – Терминология системы Бетесда (пересмотр 2004 г.)

1	2	3
NILM	Negative for intraepithelial lesion or malignancy	Отсутствие интраэпителиальных изменений или злокачественной опухоли
ASC	Atypical squamous cells	Атипические клетки плоского эпителия
ASC-US	Atypical squamous cells of undetermined significance	Атипические клетки плоского эпителия неясного генеза
ASC-H	Atypical squamous cells cannot exclude HSIL	Атипические клетки плоского эпителия, не позволяющие исключить высокую степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения
CIN I, II, III	Cervical intraepithelial neoplasia grade I, II, III	Цервикальная интраэпителиальная неоплазия I, II или III степени

Продолжение таблицы 1

1	2	3
CIS	Carcinoma <i>in situ</i>	Карцинома <i>in situ</i>
SIL	Squamous intraepithelial lesion	Плоскоклеточное интраэпителиальное поражение
H-SIL	High grade squamous intraepithelial lesion	Высокая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения
L-SIL	Low grade squamous intraepithelial lesion	Низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения
AGS	Atypical glandular cells	Атипичные железистые клетки
AGS, favor neoplastic	Atypical glandular cells, favor neoplastic	Атипические железистые клетки, похожие на неопластичные
AGUS-NOS	Atypical glandular cells of undetermined significance not otherwise specified	Атипические железистые клетки, неопределенные
AIS	Adenocarcinoma <i>in situ</i>	Аденокарцинома <i>in situ</i>

2.5 Дополнительные методы исследования

Всем пациенткам проводилась **кольпоскопия** на аппарате Leisegang 3ML по стандартной методике [29], которая заключалась в последовательном проведении осмотра, пробы с 3 % уксусной кислотой и пробы Шиллера. Описание кольпоскопических картин с получением заключения по проведенному исследованию, давалось с учетом номенклатуры и терминологии IFCPC 2011 года [URL: <http://ifcpc.org/>].

Пациенткам проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) на аппарате Philips Affinity 70 для исключения патологии тела матки, яичников и маточных труб.

Для верификации диагноза и распределения на группы, пациенткам проводили **гистологическое** исследование первичного биопсийного и/или эксцизионного материала шейки матки. Анализ позволил определить из каких

клеток состоит ткань, полученная во время биопсии с использованием современного микроскопического оборудования. Биопсийный материал брали из патологически измененного очага: ориентировочно из центральной части и на границе с неизмененными тканями проводили путем электроиссечения петель или наконечником с последующим гемостазом шариковым электродом. Эксцизионный материал получали путем круговой диатермобии, которая включала коническое круговое иссечение шейки матки на глубину 1–1,5 см по ходу канала при прохождении разреза в эктоцервиксе в пределах непораженного эпителия, включая гемостаз и коагуляцию нижнего отдела канала шейки. Начало иссечения приходилось на 9 часов условного циферблата.

У пациенток также проводилось определение **экспрессии маркеров Ki-67 и p16/INK4a.**

Определение Ki-67 проводили по стандартным методикам в лаборатории Helix. Ki-67 представляет собой две полипептидные цепи с молекулярной массой 345 и 395 кДа, является маркером пролиферации и позволяет выделить опухолевые клетки, находящиеся в активной фазе клеточного цикла. При показателе Ki-67 15–25 % характерна дисплазия I степени (CIN I), при Ki-67 70–80 % – CIN II, при Ki-67 85–90 % – CIN III [53].

Определение онкопротеина p16/INK4a проводилось по стандартной методике в лаборатории Helix. Исследование позволило определить экспрессию белка p16/INK4a на поверхности эпителиальных клеток. Белок p16/INK4a – биологический маркер начала канцерогенеза, повышение его экспрессии наблюдается при предраковых процессах, в связи с чем p16/INK4a рассматривается как непрямой маркер активной онкогенной экспрессии ВПЧ высокого онкогенного риска. Определение p16/INK4a с высокой точностью способствовало выявлению степени нарушения пролиферации, возможности инвазии и метастазирования. Референсными значениями является отсутствие экспрессии белка p16/INK4a в клетках эпителия (негативная реакция). Выделяют цитологическое и иммуноцитохимическое исследование на

p16/INK4a. Экспрессия p16/INK4a нарастает по мере усугубления степени дисплазии и соответствует при CIN I уровню p16/INK4a 10–15 %; при CIN II p16/INK4a составляет 65–70 %; при CIN III p16/INK4a равен 90–95 % [53].

Применение иммуногистохимического исследования Ki-67 и p16/INK4a нами использовано для выявления групп риска при проведении гистологического исследования и сопоставления полученных результатов.

2.6 Используемые лекарственные средства

В соответствии с общепринятыми стандартами, которые представлены в клинических рекомендациях «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки», в дополнение к основной тактике, основанной на степени тяжести поражения шейки матки, нами были использованы: активное вещество инозин пранобекс, синтетическое комплексное производное пурина, обладающее иммуностимулирующей активностью и неспецифическим противовирусным действием, который назначали тремя последовательными курсами по 10 дней 1000 мг × 3 раза в сутки с 10-ти дневными перерывами [22].

В качестве источника пробиотических лактобактерий назначали *Lacticaseibacillus paracasei* DG I-1572 DSM 34154 (*L. casei* DG[®]) по 1 флакону (10 мл), содержащему пробиотические лактобактерии *Lacticaseibacillus paracasei* DG I-1572 DSM 34154 (*L. casei* DG[®]) 5×10⁹КОЕ + 5263 мг фруктоолигосахариды в течение от 2 до 3 месяцев.

Назначали дополнительно витамины D₃: колекальциферол восполняет дефицит витамина D₃, регулируя кальций-фосфорный обмен. Назначались дозы в зависимости от исходного статуса витамина D₃: или доза 50000 МЕ (1,25 мг, что соответствует 500 мг сухого витамина D₃) один раз в неделю в течение 8 недель с переходом на поддерживающую терапию в дозе 5000 МЕ (0,125 мг,

что соответствует 50 мг сухого витамина D₃) ежедневно под контролем содержания в крови колекальциферола [21], или с учетом исходного статуса витамина D₃ подбирали дозу индивидуально.

Ферротерапию назначали в виде сочетания железа и фолиевой кислоты: раствор для приема внутрь, состоящий из железа протеин сукцинилата 800 мг (соответствует 40 мг содержания Fe³⁺) и кальция фолината пентагидрат 235 мкг (соответствует содержанию кальция фолината 200 мкг или содержанию фолиевой кислоты 185 мкг), что восполняет недостаток железа и фолиевой кислоты. В течение 2-х месяцев назначали прием по 1 флакону 2 раза в сутки и затем переходили на поддерживающую дозу – 1 раз в сутки под контролем уровня железа и ферритина [23].

Раствор ретинола пальмитат 55 % в масле – 0,1 мл (100000 МЕ) (витамин А); Альфа-Токоферола ацетат (витамин Е) в капсулах по 1 капсуле в сутки в течение 2–3 месяцев.

Препараты цинка – активное вещество цинка пиколинат, в качестве биологически активной добавки к пище по 1 капсуле (массой 0,530 г) 1 раз в сутки во время еды в течение 3-х месяцев [20], состоящий из цинка пиколината, рисовой муки, оболочка капсулы (гипромеллоза), стеариновая кислота (E507, стабилизатор).

Выбор микронутриентов был обоснован наличием дефицита данных витаминов и микроэлементов, подтвержденных проведенным факторным анализом.

2.7 Статистический анализ

Для обработки полученных данных, а также решения поставленных задач, использовали статистический анализ, который был проведен в среде пакета STATISTICA 13.3 (Tibco, USA). В большинстве случаев распределение

количественных показателей отличалось от нормального, поэтому вместе со средним арифметическим (M), среднеквадратическим (стандартным) отклонением (m), данные характеризовались медианой (Me), нижней (Q_1) и верхней (Q_3) квартили [25 %; 75 %], а также для сравнения показателей в группах применен непараметрический критерий Манна-Уитни, для сравнения показателей в группах до и после лечения использован критерий Вилкоксона. Для исследования структуры взаимосвязи между качественными показателями использовали метод кросстабуляции – таблицы сопряженности, что позволило совместить частоты появления наблюдений для различных значений качественных переменных. Исследование частот позволило исследовать структуру взаимосвязи между качественными переменными. Для анализа категориальных показателей использовали критерий Хи-квадрат, коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Принято считать, что если $|r| \leq 0,25$, то корреляция слабая, $0,25 < |r| \leq 0,75$, корреляция умеренная, $|r| > 0,75$, корреляция сильная. Если $r \neq 0$, считают, что переменные коррелированы. При проведении факторного анализа для определения числа выделяемых факторов построена таблица с использованием критерия Кайзера, в соответствии с которым следует выделить число факторов, равное количеству собственных значений, больших 1.

Во всех случаях статистического анализа принят уровень статистической значимости $p = 0,05$ [65].

ГЛАВА 3.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОК РАЗНОГО ВОЗРАСТА С ЦЕРВИКАЛЬНЫМИ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ НЕОПЛАЗИЯМИ

Как известно, в большинстве случаев (примерно 90 %), новообразования шейки матки возникают в странах с низким и средним уровнем доходов, при этом в большинстве случаев развитие рака шейки матки связано с инфицированием ВПЧ. Известно, что рак можно предотвратить с помощью вакцинопрофилактики, которую целесообразно делать в возрасте от 9 до 14 лет. В том случае, если этот возрастной отрезок пропущен, необходимо проводить комплекс мероприятий, направленный на профилактику развития цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN). Для подтверждения необходимости разработки научно-обоснованных подходов к диагностике заболеваний шейки матки в разновозрастных группах, мы провели анализ данной патологии на региональном уровне. По данным отчетов в Краснодарском крае число пациенток, состоящих на диспансерном учете, не уменьшается, составляя на 01.01.2025 года 6713 человек с диагнозом эрозия и эктропион шейки матки, при этом, имевшее место некоторое снижение числа заболевших, вновь с 2024 года имеет тенденцию к повышению (таблица 2). Хотелось бы отметить, что в 2024 году увеличилось число пациенток, которые были поставлены на учет по поводу эрозии и эктропина шейки матки до 1220, что в 3–6 раз выше, чем в предыдущие четыре года. По всей видимости, это связано с введением диспансеризации женщин репродуктивного возраста. Суммарно с выявленной на профосмотре патологией, такие пациентки составили 1823 женщины.

Анализируемая 12 форма не содержит данных по частоте встречаемости среди женского населения региона цервикальных интраэпителиальных неоплазий и данных об инфицировании ВПЧ.

Таблица 2 – Динамика частоты диагностирования эрозии и эктропиона шейки матки за 5 лет на территории края (форма 12)

Эрозия и эктропион шейки матки	2020 г.	2021 г.	2022 г.	2023 г.	2024 г.
Всего	16167	14441	13327	14242	13687
Впервые в жизни установлен	6721	6256	5549	6896	5755
Выявлено при профосмотре	1679	719	409	315	603
Выявлено при диспансеризации	233	352	327	475	1220
Снято с учета	7601	6301	5666	6754	5914
Состоит на учете на конец года	7195	7219	6581	6458	6713

В связи с этим, мы проанализировали данные, полученные по некоторым женским консультациям края за период 2023–2025 гг. для оценки изучаемой проблемы (таблица 3)

Таблица 3 – Частота цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN) в учреждениях амбулаторного звена края

Учреждение здравоохранения, год	CIN I состояло на начало / на конец года	CIN II состояло на начало / на конец года	CIN III состояло на начало / на конец года	Всего состояло на начало / на конец года
ГБУЗ ККБ № 2 МЗ КК, 3 ЖК, 2023 г.	42/87	1/3	18/39	61/129
ЖК № 25 г. Краснодара, 2023 г.	129/162	3/4	17/17	149/183
г. Новороссийск, 2024 г.	23/17	10/14	10/13	43/48
ГБУЗ ККБ № 2 МЗ КК, 5 ЖК, 9 мес. 2025 г.	176/217	30/37	71/75	277/309

Отсутствие полной статистики по частоте CIN не позволяет оценить масштабы поражения шейки матки. При этом мы можем констатировать, что необходимость выделения CIN разной степени и включение их в форму 12, является актуальной задачей. Кроме числа CIN необходимы сведения о проведении ВПЧ-тестирования у скомпрометированных папилломавирусной инфекцией (ПВИ) пациенток, включение вакцинирования в ОМС является на сегодняшний день весьма необходимым с последующим внесением вакцины в прививочный календарь.

В процессе анализа данных статистики, у нас возникла гипотеза: определить наиболее характерные особенности течения CIN в разном возрасте, оценить связь между используемыми методами диагностики и комплекс диагностических мероприятий в разновозрастных группах.

3.1 Характеристика пациенток разновозрастных групп

Несмотря на проводимые исследования, разработка программ ведения пациенток с заболеваниями шейки матки в зависимости от их возраста, остается приоритетной задачей. Нами ретроспективно проведено исследование 3000 медицинских карт, из-за наличия у 1507 обследованных неполной информации по общему и репродуктивному анамнезу, методам проведенной диагностики, они были исключены из исследования. В результате выборки, анализу было подвергнута 1493 медицинские карты, по материалам которых, в зависимости от возраста, оценивали анамнез (общий и репродуктивный), наличие сопутствующей патологии, а также данные обследования состояния шейки матки: визуальный её осмотр в зеркалах, мазки на цитологию, оценка картин кольпоскопии, результатов гистологического исследования биопсийного материала, тестирования на ВПЧ.

Средний возраст обследованных составил $32,7 \pm 7,8$ года, что совпадает с данными научной литературы [8], которые отмечают развитие заболеваний шейки матки в данном возрасте. В возрасте 18–25 лет было 240 (16,08 %) пациенток, 26–35 лет – 763 (51,1 %) и в 36–55 лет – 490 (32,82 %) пациенток, что также совпадает с данными научной литературы, авторы которой отмечают, что CIN возникают достаточно часто в 25–35 лет [38].

Нами не найдено отличий между группами в возрасте наступления менархе: в группе 18–25 лет она наступила в $13,1 \pm 1,59$ лет; в 26–35 лет – в $12,9 \pm 1,62$ лет и в 36–55 лет в $12,4 \pm 1,71$ лет ($p > 0,05$). Также отсутствовала статистически

значимая разница среди пациенток в длительности менструации, которая в группе 18–25 лет составила $5,1 \pm 1,3$ дней; в 26–35 лет $-5,3 \pm 1,2$ дней и в 36–55 лет $5,4 \pm 1,4$ дней ($p > 0,05$). Длительность МЦ была в 18–25 лет $-28,3 \pm 2,71$ дней; в 26–35 лет $-28,4 \pm 2,32$ дней и в возрасте 36–55 лет $-28,3 \pm 1,99$ дней ($p > 0,05$). Также не отличалась между возрастными группами частота регулярных менструаций, которые были в 18–25 лет регулярными у 238 (99,17 %); в 26–35 лет у 761 (99,74 %) и в 36–55 лет у 480 (97,96 %) пациенток. Безболезненными или слабо болезненными, не требующими приема обезболивающих средств, были менструации у всех обследованных пациенток, а обильные менструации были в 18–25 лет у 12 (5,0 %), в 26–35 лет у 17 (2,2 %) и в 36–55 лет у 9 (1,84 %). Не выявлено нами отличий и в возрасте начала половой жизни между группами: в группе 18–25 лет она наступила в $17,60 \pm 1,89$ лет; в 26–35 лет в $17,51 \pm 1,02$ лет и в 36–55 лет в $17,46 \pm 1,95$ лет ($p > 0,05$). Учитывая, что в возрасте ранней репродукции не все пациентки реализовали свою детородную функцию, а многие на этапе обследования и вовсе не планировали беременность, мы не сравнивали число беременностей между возрастными группами, а также число родов и абортов.

Нами проведено сравнение частоты использования различных методов контрацепции. Оказалось, что всего использовали методы контрацепции в 18–25 лет 198 (82,5 %) пациенток, в 26–35 лет 534 (69,99 %) и в 36–55 лет 274 (55,92 %) пациентки, без существенной разницы между группами ($p > 0,05$). При этом прерванный половой акт, как метод контрацепции, доминировал во всех группах, составляя практически $2/3$ объема от частоты использования контрацепции. На долю использования комбинированных оральных контрацептивов (КОК) и презервативов пришлось соответственно: в 18–25 лет 15,66 % (31/198) и 24,75 % (49/198), в 26–35 лет 12,55 % (67/534) и 18,35 % (98/534), в 36–55 лет 12,41 % (34/274) и 21,17 % (58/274), без существенной статистической разницы между группами ($p > 0,05$).

Среди пациенток были представлены все социальные группы, но больше всего было женщин с высшим образованием: 1278 (85,6 %), что совпадает с

ранее проведенными исследованиями [45], и, скорее всего, связано с лучшей осведомленностью о важности профилактических осмотров, а не является значимым причинно-следственным фактором риска.

По частоте перенесенных детских инфекций отличий между возрастными группами не было, чаще во всех группах болели ветряной оспой (более 70 %) и часто были острые респираторно-вирусные инфекции (ОРВИ) – более 40 %, что снижает защитные механизмы организма в целом, делая его более чувствительным к восприятию, в том числе, и ПВИ.

Число курящих во всех группах превысило 40 %: всего курили 611 (41,48 %) пациенток, у 712 (48,34 %) было более 3-х половых партнеров в течение года и у 297 (20,16 %) более 6-ти в течение жизни. Половина из обследованных испытывали постоянный стресс: 702 (47,66 %). И курение, и стресс являются факторами риска развития рака шейки матки, что показано в ряде исследований [3, 63, 137]. Практически половина обследованных испытывали стресс, что усугубило частоту патологии шейки матки, связанную с механизмами стресса, который сопровождается нарушением выработки гормонов, влияющих на репродуктивное здоровье. Курение за счет канцерогенов табачного дыма повреждает ДНК клеток и снижает противоопухолевый иммунитет, сопровождаясь персистенцией ВПЧ. Не малый вклад в развитие заболеваний шейки матки вносит и большое число половых партнеров как в течение года, так и в течение всей жизни, что было выявлено практически у 48 % пациенток с CIN и нашло отражение в исследованиях других авторов [2, 41, 50].

Анализ экстрагенитальной патологии показал, что среди всех обследованных частота инфекций мочевыводящих путей (ИМВП) достигла более 40 %: ИМВП были у 598 (40,6 %). Частота заболеваний по системам не превышала в группах 10 %. Лидирование воспалительных заболеваний также вносит свой вклад в снижение противоопухолевого иммунитета [41, 50], приводя к развитию заболеваний шейки матки в любом возрасте.

Нами было обращено внимание на частоту гинекологической патологии в анамнезе (таблица 4).

Таблица 4 – Частота гинекологической патологии в группах

Заболевания	18–25 лет, n = 240 абс/%	26–35 лет, n = 763 абс/%	36–55 лет, n = 490 абс/%
Миома матки	18/7,5	49/6,42	123/25,1
НМЦ	34/14,17	77/10,09	51/10,41
Эндометриоз	28/11,67	87/11,4	69/9,04
СПЯ	23/9,58	23/3,01	44/5,77
ДДМЖ	29/12,08	187/24,51	131/26,73
Вагиниты	126/52,5	403/52,82	302/61,63
Цервициты	59/24,58	197/25,82	153/31,22
БВ	179/74,58	612/80,21	412/84,08
ВВК	112/46,67	354/46,4	276/56,33
ВЗОМТ	48/20,0	159/20,84	105/21,43

Как видно из данных таблицы 4, отмечается повышение более чем у 50 % пациенток числа вагинитов во всех возрастных группах: в 18–25 лет вагиниты были у 52,5 %; в 26–35 лет у 52,82 % и в 36–55 лет у 61,63 %. Цервициты были диагностированы в 18–25 лет у 24,58 %; в 26–35 лет у 25,82 % и в 36–55 лет у 31,22 %; ВВК был у 46,67 % – 46,4 % – 56,33 %; БВ соответственно у 74,58 % – 80,21 % – 84,08 % и ВЗОМТ у 20,0 % – 20,84 % – 21,43 %. Полученные данные помогли нам выдвинуть гипотезу о влиянии дисбиоза влагалища, которое сопровождает все заболевания, но особенно связано с наличием БВ, что влияет на развитие CIN.

Кроме заболеваний, напрямую связанных с проявлениями дисбиоза влагалища, высокой оказалась и частота пролиферативных заболеваний репродуктивной системы: генитальный эндометриоз был в 18–25 лет уже у 11,67 %; в 26–35 лет у 11,4 % и в 36–55 лет у 9,04 %. Миома матки соответственно у 7,5 % – 6,42 % – 25,1 %. Также к пролиферативным заболеваниям относится доброкачественная дисплазия молочной железы (ДДМЖ), которая имела в анамнезе уже в 18–25 лет у 12,8 %; в 26–35 лет у 24,51 % и в 36–55 лет у 26,73 %. Частота нарушений менструального цикла (НМЦ) варьировала между возрастными группами в пределах от 10,09 % до 14,17 %. Самая высокая частота синдрома поликистозных яичников (СПЯ)

была в группе 18–25 лет (9,58 %) и не имело статистической разницы с пациентками 26–35 лет (3,01 %) и 36–55 лет (5,77 %).

В анамнезе у всех обследованных была CIN, а также доброкачественные заболевания (ДЗ) и злокачественные новообразования (ЗНО) шейки матки (таблица 5).

Таблица 5 – Выявленная патология шейки матки в анамнезе (CIN, ДЗ, ЗНО)

Патология	18–25 лет, n = 240 абс/%	26–35 лет, n = 763 абс/%	36–55 лет, n = 490 абс/%
CIN I	18/7,5	55/7,21	237/48,37
CIN II	4/1,67	7/0,92	115/23,47
CIN III	–	2/0,26	69/14,08
C-г in situ	–	–	1/0,2
ДЗ	38/15,83	189/24,77	131/26,73
ЗНО	–	–	11/2,24
Всего	60 (0,25 на 1 пациентку)	253 (0,33 на 1 пациентку)	564 (1,15 на 1 пациентку)

С возрастом увеличивается частота заболеваний шейки матки, приходящаяся на одну пациентку от 0,25 диагнозов в 18–25 лет и 0,33 диагноза в 26–35 лет до 1,15 диагноза в возрасте 36–55 лет.

Сумма пролиферативных заболеваний репродуктивной системы в 18–25 лет составила 135 диагнозов: сочетание заболеваний шейки матки + миомы матки + эндометриоза + ДДМЖ было установлено у 18 пациенток (7,5 %); сочетание заболеваний шейки матки + эндометриоз + ДДМЖ было выявлено у 28 (11,67 %) пациенток; сочетание заболеваний шейки матки + ДДМЖ было у 29 (12,08 %). В группе 26–35 лет сумма пролиферативных заболеваний составила 576 диагнозов: сочетание заболеваний шейки матки + миомы матки + эндометриоза + ДДМЖ было диагностировано у 49 (6,42 %); сочетание заболеваний шейки матки + эндометриоз + ДДМЖ было установлено у 87 (11,4 %); сочетание заболеваний шейки матки + ДДМЖ было у 187 (24,51 %). В возрасте 36–55 лет всего пролиферативные заболевания репродуктивной системы составили 887 диагнозов, при этом сочетание заболеваний шейки матки + миомы матки + эндометриоза + ДДМЖ было у 69 пациенток (9,04 %), сочетание заболеваний шейки матки +

миомы матки + ДДМЖ у 123 (25,1 %) и сочетание заболеваний шейки матки + ДДМЖ у 131 (26,73 %) пациентки.

Таким образом, мы видим, что частота комбинаций пролиферативных заболеваний с возрастом увеличивается: если в 18–25 лет сочетание четырех патологий (ДДМЖ, миома, эндометриоз и CIN) было у 7,5 %; в 26–35 лет у 6,42 % то в 36–55 лет уже у 9,04 %. Соответственно наличие трех патологий зависит от имеющихся сочетаний: в 18–25 лет это CIN + эндометриоз + ДДМЖ у 11,67 %; как и в 26–35 лет у 6,42 % и в 36–55 лет это CIN + миома + ДДМЖ у 25,1 %. Полученные данные вполне соотносятся с возрастом обследованных пациенток, когда частота миом матки возрастает. В 18–25 лет наличие двух патологий было у 12,08 %: CIN + ДДМЖ; в 26–35 лет у 24,51 %: CIN + ДДМЖ и в 36–55 лет у 26,73 %: CIN + ДДМЖ. Как мы видим, ДДМЖ сопровождает CIN во всех возрастных группах, что отмечали и другие исследователи [1].

В связи с полученными данными при изучении анамнеза, отсутствии значимых отличий между возрастными группами, нами проведен анализ методов диагностики с позиции выбора наиболее приоритетных исследований среди пациенток разного возраста.

3.2 Цервикальные интраэпителиальные неоплазии, ассоциированные с возрастом

Учитывая высокие риски прогрессирования CIN в рак, мы изучили связь возраста с их проявлениями различной степени выраженности. При исследовании были также пациентки с ДЗ шейки матки и ЗНО, что характерно для всех возрастных групп.

Проведенный анализ показал, что среди всех обследованных пациенток цитология NILM наиболее часто был у пациенток 36–55 лет (70,82 % – 347 пациенток), а в группе 18–25 лет NILM было у 62,5 % (150 пациенток) и в 26–35

лет у 67,36 % (514 пациенток). Таким образом, мы видим увеличение частоты доброкачественных состояний шейки матки по мере повышения возраста, что скорее всего, может быть связано с неполным объемом обследования.

Состояния, характеризующие низкую степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения (L-SIL), также напрямую были связаны с возрастом: чаще выявлена L-SIL была в возрасте 18–25 лет (15,83 % – 38 пациенток), реже в возрастной группе 26–35 лет (10,35 % – 79 пациенток) и самая низкая частоты L-SIL выявлена в старшей возрастной группе 36–55 лет (6,33 % – 31 пациентка), что также может быть объяснено недостаточным объемом обследования. Выявленное увеличение с возрастом частоты NILM и снижение L-SIL, вероятнее всего, связано со снижением активности ВПЧ и иммунитетом, а главное, с регулярным скринингом, который наиболее характерен для пациенток более старшего возраста.

При этом высокая степень плоскоклеточного поражения (H-SIL) имела связанный с увеличением возраста рост: от 2,92 % в 18–25 лет (7 пациенток) до 4,72 % в 26–35 лет (36 пациенток) и 5,1 % в 36–55 лет (25 пациенток), хотя и без статистически значимой разницы ($p > 0,05$), что подчеркивает необходимость обследования пациенток возраста ранней репродукции (особенно 18–25 лет), возможно и в более раннем возрасте (до 21 года) и при длительности половой жизни от 1 года, что не согласуется с имеющимися на сегодняшний день клиническими рекомендациями [37]. Описанный клинический случай в литературе [38], также убеждает нас в этом, когда был показан пример диагностированной CIN II у пациентки 25 лет, обратившейся для подбора контрацепции, не имея никаких жалоб.

Атипичические клетки плоского эпителия, не позволяющие исключить высокую степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения (ASC-H), были нами выявлены только в группе 36–55 лет у 5 пациенток (1,02 %). Необходимо отметить, что атипичические клетки плоского эпителия неясного генеза (ASC-US) были обнаружены у 7,92 % (19 пациенток) в 18–25 лет и только у 5,77 % (44 пациентки) в 26–35 лет, при наименьшей частоте встречаемости – 5,71 % (28 пациенток) в возрасте 36–55 лет (рисунок 2).

ДАННЫЕ ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ (%)

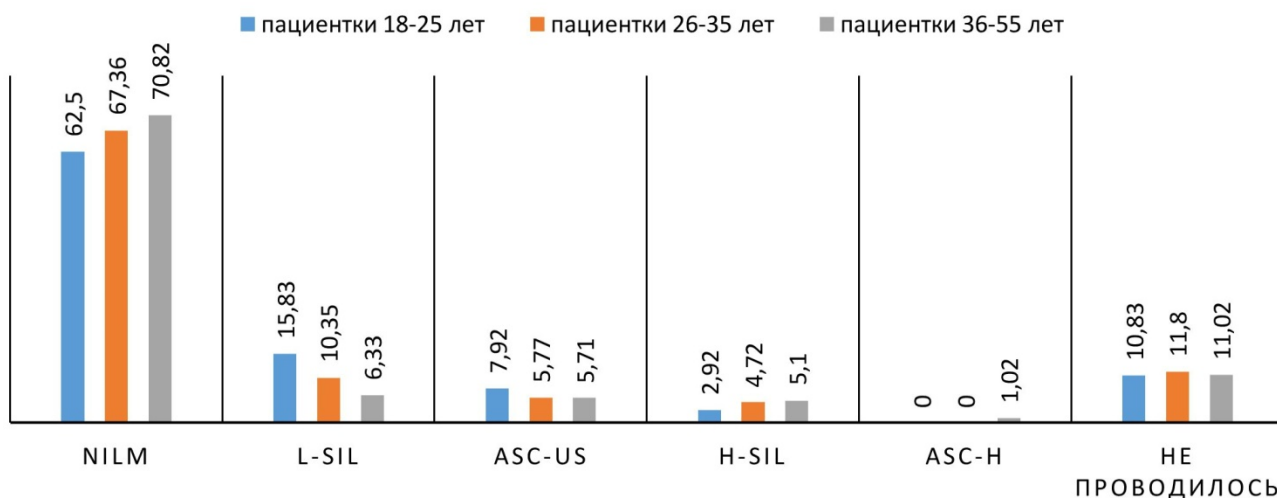


Рисунок 2 – Результаты цитологии в группах разного возраста

Хотелось бы отметить, что в 18–25 лет у 10,83 % (26 пациенток), в 26–35 лет у 11,8 % (90 пациенток) и в возрасте 36–55 лет у 11,02 % (55 пациенток) цитологическое исследование не проводилось. При этом известно, и это отражено в клинических рекомендациях [37], что для окончательного диагноза необходимо цитологическое исследование мазков с экзо- и эндоцервикса с 21 года, а проведение его возможно и до этого возраста при длительности половой жизни юной пациентки более 3 лет, так как именно цитологическое исследование относится к основным методам диагностики состояния шейки матки.

Мы указали ранее и считаем, что необходим пересмотр возраста скрининга и уменьшение срока длительности половой жизни для проведения цитологического исследования и проводить его у молодых пациенток начиная с 18 лет и имеющих длительность половой жизни от одного года.

Таким образом, в 18–25 лет чаще, чем в более старшем возрасте (26–35 и 36–55 лет), были выявлены атипичные клетки плоского эпителия неясного генеза, что, несомненно, требует применения дополнительных методов исследования с повсеместным изучением различных факторов риска. Учитывая, что в молодом возрасте ASC-US, может быть, при воспалительных процессах, нами еще на этапе выборки документации были исключены пациентки с ИППП, подробно изучены результаты ВПЧ-тестирования (Квант 21).

Полученные данные цитологии были рассмотрены нами с точки зрения имевших место картин кольпоскопии (рисунок 3).

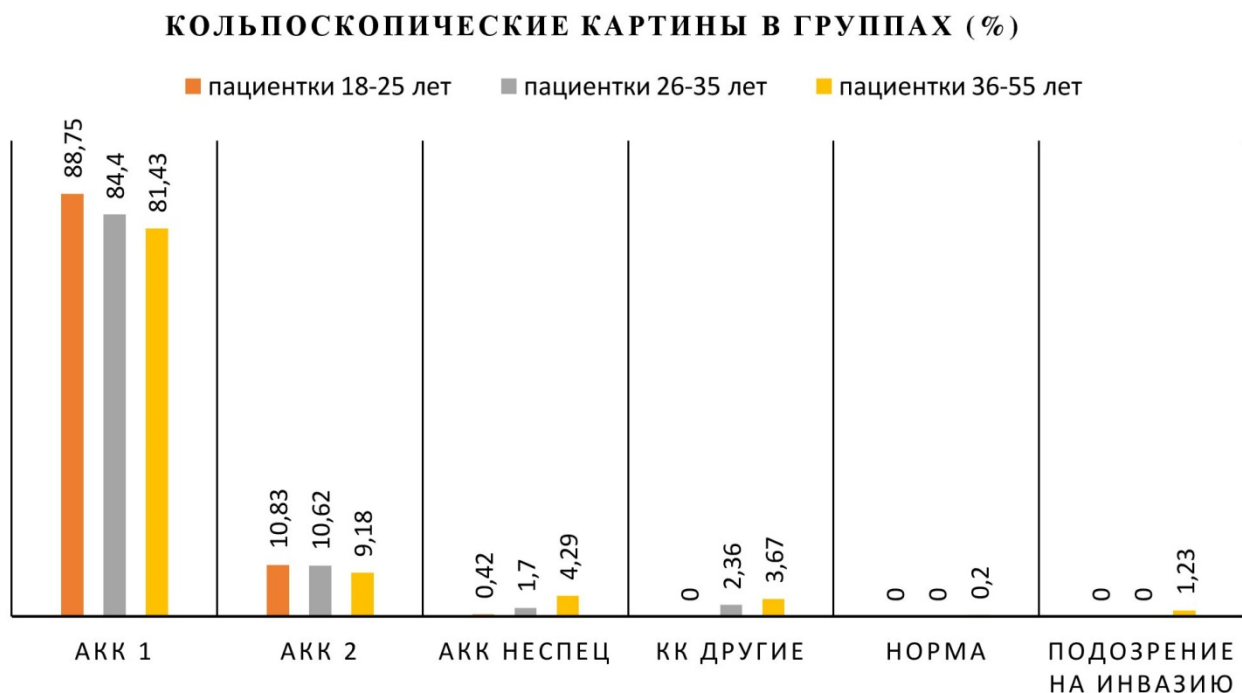


Рисунок 3 – Виды картин кольпоскопии в группах разного возраста

Если рассматривать картины кольпоскопии по возрастам, то вырисовывается следующее: наиболее часто мы видели аномальную кольпоскопическую картину 1 степени (АКК 1 ст.), которая была во всех группах и составила более 80 % (рисунок 3): в 18–25 лет она была у 88,75 %, в 26–35 лет у 84,4 % и в 36–55 лет у 81,43 %. Второе место по частоте занимала АКК 2 ст.: соответственно у 10,83 % – 10,62 % – 9,18 %. Подозрение на инвазию у 1,23 % было только в группе 36–55 лет, что объяснимо более старшим возрастом.

Нами проведен анализ сопоставления картин кольпоскопии и цитологии при аномальных кольпоскопических картинах (АКК 1 ст. и 2 ст.) в группах 18–25-ти, 26–35-ти и 36–55-ти лет (таблица 6).

Мы видим: при сравнении данных кольпоскопии и цитологии, что обнаружены значимые отличия только при отсутствии интраэпителиальных изменений или злокачественной опухоли (NILM) между 18–25 летними и 36–55 летними пациентками ($p = 0,016$). Это подчеркивает, что с возрастом

усиливаются несоответствия при проведении исследований и при диагностике в клинической практике, сравнивая результаты цитологии и полученные типы кольпоскопических картин (таблица 6).

Таблица 6 – Сравнение данных кольпоскопии и цитологии между группами разного возраста

Цито- логия, абс/%	Группа 18–25 лет		Группа 26–35 лет		Группа 36–55 лет		p
	АКК 1 ст.	АКК 2 ст.	АКК 1 ст.	АКК 2 ст.	АКК 1 ст.	АКК 2 ст.	
	1	2	3	4	5	6	
NILM	137/64,32	13/50,0	467/72,52	24/29,63	301/75,44	14/31,11	$p^{1-3} = 0,064$ $p^{1-5} = 0,016$ $p^{3-5} = 0,369$ $p^{2-4} = 0,22$ $p^{2-6} = 0,314$ $p^{4-6} = 0,929$
L-SIL	31/14,55	7/26,92	62/9,63	14/17,29	23/5,76	5/11,11	$p^{1-3} = 0,479$ $p^{1-5} = 0,303$ $p^{3-5} = 0,571$ $p^{2-4} = 0,606$ $p^{2-6} = 0,502$ $p^{4-6} = 0,744$
H-SIL	2/0,94	5/19,23	2/0,31	29/35,8	3/0,75	19/42,22	$p^{1-3} = 0,936$ $p^{1-5} = 0,981$ $p^{3-5} = 0,949$ $p^{2-4} = 0,468$ $p^{2-6} = 0,345$ $p^{4-6} = 0,655$
ASC-US	17/7,98	1/3,85	35/5,43	6/7,41	23/5,76	3/6,67	$p^{1-3} = 0,721$ $p^{1-5} = 0,781$ $p^{3-5} = 0,957$ $p^{2-4} = 0,693$ $p^{2-6} = 0,812$ $p^{4-6} = 0,968$
ASC-H	–	–	–	–	3/0,75	1/2,22	
Не было	26/12,21		78/12,11		54/11,2		

Также нами проведен анализ сопоставления АКК и соответствующих им гистологических заключений в возрастных группах (таблица 7).

Таблица 7 – Взаимосвязь аномальной кольпоскопической картины и результатов гистологии биопсийного материала

Гистология, абс/ %	Группа 18–25 лет		Группа 26–35 лет		Группа 36–55 лет		p
	АКК 1 ст.	АКК 2 ст.	АКК 1 ст.	АКК 2 ст.	АКК 1 ст.	АКК 2 ст.	
	1	2	3	4	5	6	
CIN I	42/19,72	5/19,23	80/12,42	9/11,11	40/10,02	4/8,89	$p^{1-3} = 0,282$ $p^{1-5} = 0,218$ $p^{3-5} = 0,699$ $p^{2-4} = 0,675$ $p^{2-6} = 0,663$ $p^{4-6} = 0,904$
CIN II	13/6,1	7/26,92	40/6,21	22/27,16	11/2,76	9/20,0	$p^{1-3} = 0,987$ $p^{1-5} = 0,696$ $p^{3-5} = 0,656$ $p^{2-4} = 0,99$ $p^{2-6} = 0,235$ $p^{4-6} = 0,13$
CIN III	9/4,23	7/26,92	13/2,02	27/33,33	11/2,76	13/28,89	$p^{1-3} = 0,762$ $p^{1-5} = 0,857$ $p^{3-5} = 0,905$ $p^{2-4} = 0,746$ $p^{2-6} = 0,926$ $p^{4-6} = 0,777$
ДЗ	149/69,95	7/26,92	511/79,35	21/25,93	337/84,46	15/33,33	$p^{1-3} = 0,016$ $p^{1-5} < 0,001$ $p^{3-5} = 0,061$ $p^{2-4} = 0,958$ $p^{2-6} = 0,762$ $p^{4-6} = 0,629$
ЗНО	–	–	–	2/2,47	–	4/8,89	$p^{4-6} = 0,768$

Нами обнаружено: гораздо чаще ($p = 0,016$) выявлено соответствие АКК 1 ст. наличию у пациенток ДЗ в возрасте 26–35 лет по сравнению с 18–25 летними, еще большие отличия выявлены между пациентками 18–25 лет и 36–55 лет ($p < 0,001$). Между CIN разной степени тяжести и данными картин кольпоскопии статистически значимые отличия отсутствовали.

Результаты гистологии в группах были представлены: в 18–25 лет CIN I была у 19,72 %; CIN II у 6,3 %; CIN III у 4,23 %; ДЗ у 69,95 %. В 25–36 лет

соответственно: 11,8 % – 8,26 % – 5,64 % – 72,92 % и в 36–55 лет: 9,39 % – 4,08 % – 4,9 % – 79,8 % соответственно. В 26–35 и 36–55 лет выявили также ЗНО у 0,39 % и 1,83 %.

На следующем этапе исследования была проведена оценка выделенных типов ВПЧ. Необходимо отметить: все ВПЧ, а это на сегодняшний день более двух сотен, делятся на ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР) к которым относятся: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 и 82 типы и низкого канцерогенного риска (НКР): 6, 11, 40, 42, 43, 44, 61, 70, 72, 81 и 108 типы [66]. Существует также деление по степени онкогенности: высокий риск – 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82; возможно высокий риск – 26, 53, 66 и низкий риск – 6, 11, 40, 42, 44, 61, 70, 72, 81, 108 [268]. Также существует деление на группы: к 1 группе относятся 12 типов ВПЧ, высоко канцерогенных для человека (carcinogenic to humans): 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59; ко 2А – вероятно канцерогенные типы ВПЧ (probably carcinogenic to humans), относят 68 тип; к 2В относят типы ВПЧ возможно канцерогенные для человека 26, 53, 66, 67, 70, 73, 82 [107]. Анализ данных исследования Квант 21 показал, что из числа всех пациенток у 41,39 % был выделен ВПЧ (618 пациенток), а у 49,7 % (742 пациентки) он отсутствовал и у 8,91 % (133 пациентки) типирование не проводилось. Во всех возрастных группах чаще всего был диагностирован 16 тип (всего у 15,74 %): в 18–25 лет у 42,86 % (57 пациенток), что вывело эту возрастную группу на первое место по частоте выделения 16 типа ВПЧ, пациентки 26–35 лет были на втором месте также по частоте выделения 16 типа – у 37,2 % (125 пациенток) и на третьем месте была старшая возрастная группа 36–55 лет, у которых у 35,57 % (53 пациентки) был выделен 16 тип. При этом во всех группах после 16 типа чаще выделяли ассоциацию ВПЧ, названную нами «другие» типы ВПЧ, куда входили в 18–35 лет 33, 39, 45, 52 и 58 типы; в 26–35 лет – 6, 33, 45, 52, 58 и в 36–55 лет – 6, 31, 45, 52, 58 типы (рисунок 4). Необходимо отметить, что к «другим» типам в 18–25 лет относятся ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР): 33, 39, 52, 58 типы; как и в 26–35 лет – 33, 45, 52, 58 типы и в 36–55 лет 31, 45, 52 и 58 типы, которые также входят в группу ВПЧ ВКР. Таким образом, ассоциация ВПЧ ВКР представлена во всех возрастных группах

(рисунок 4), с наиболее высокими показателями в возрасте 36–55 лет, что не противоречит имеющимся литературным данным [8, 11].

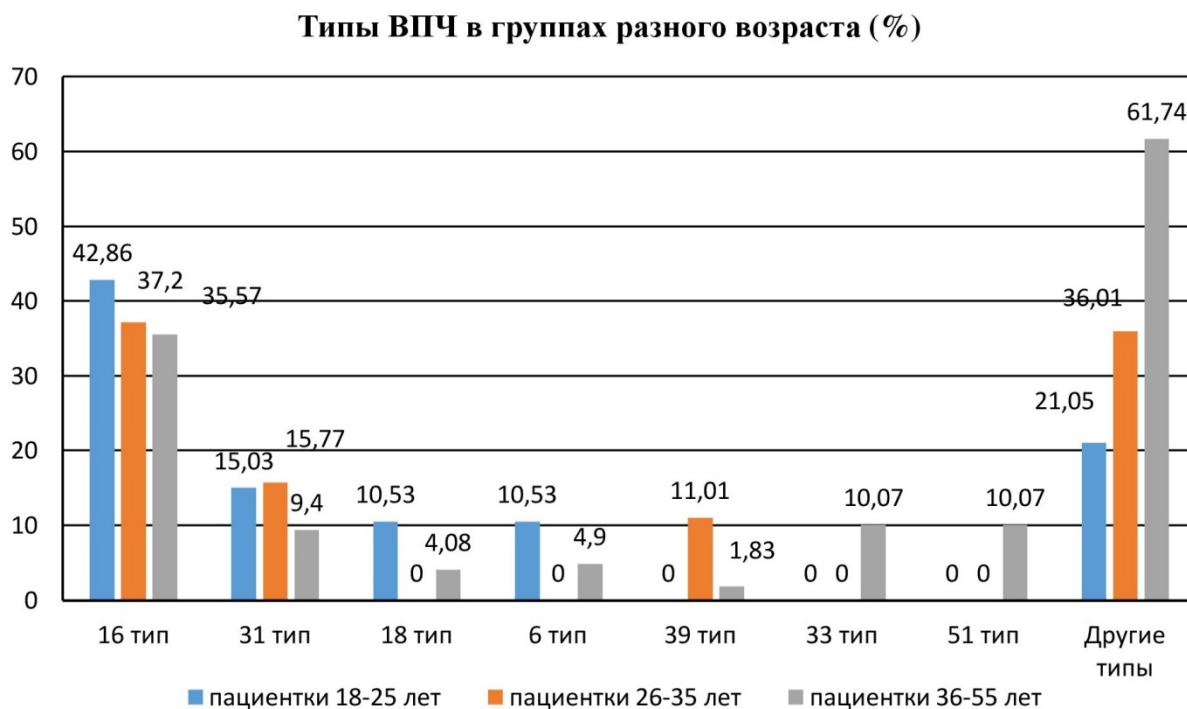


Рисунок 4 – Выделенные типы ВПЧ в группах разного возраста

Нельзя не отметить также частоту распространения 31 типа, также относящегося к ВПЧ ВКР: чаще всего его выделяли в возрасте 26–35 лет у 15,77 % (53 пациентки), чуть ниже (но сравнимые) показатели были в группе 18–35 лет у 15,03 % (20 пациенток) и самые низкие в группе 36–55 лет – у которых 31 тип был обнаружен у 9,4 % (14 пациенток). Типы ВПЧ, выделенные в количестве более 10 % среди всех возрастов представлены: 18 типом (относящийся к ВКР) у 10,53 % (14 пациенток) в 18–25 лет; 6 типом у 10,53 % (14 пациенток) также в 18–25 лет; 39 типом у 11,01 % (37 обследованных) среди пациенток 26–35 лет и 51 типом у 10,07 % (15 пациенток) в 36–55 лет. Таким образом, чаще ВПЧ ВКР (18 и 39 типы), были выделены в периоде ранней репродукции, что предполагает изменение подхода к объему и периодичности обследования среди пациенток этого возраста.

Обратив внимание на отсутствие цитологического исследования в 18–25 лет у 10,83 %, в 26–35 лет у 11,8 % и в 36–55 лет у 11,02 %, нами была предпринята попытка проведения анализа соответствия цитологической картины выделенным типам ВПЧ.

3.3 Методы диагностики заболеваний шейки матки, их влияние на формирование диагноза

Анализ был проведен между наиболее часто встречающимися типами ВПЧ (рисунок 5): 16 и 31, а также «другими» типами ВПЧ (в 18–35 лет – 33, 39, 45, 52 и 58 типы; в 26–35 лет – 6, 33, 45, 52, 58 и в 36–55 лет – 6, 31, 45, 52, 58 типы), которые также внесли свою неблагоприятную лепту в развитие CIN. Наглядно показано, что 16 тип ВПЧ в 18–25 лет встречается у 42,86 % при этом у 2,92 % в этом возрасте имеется высокая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения (H-SIL) и у 7,92 % атипические клетки плоского эпителия неясного генеза (ASC-US), что составляет в данной возрастной группе 10,84 %. У 15,83 % имеется низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения (L-SIL).

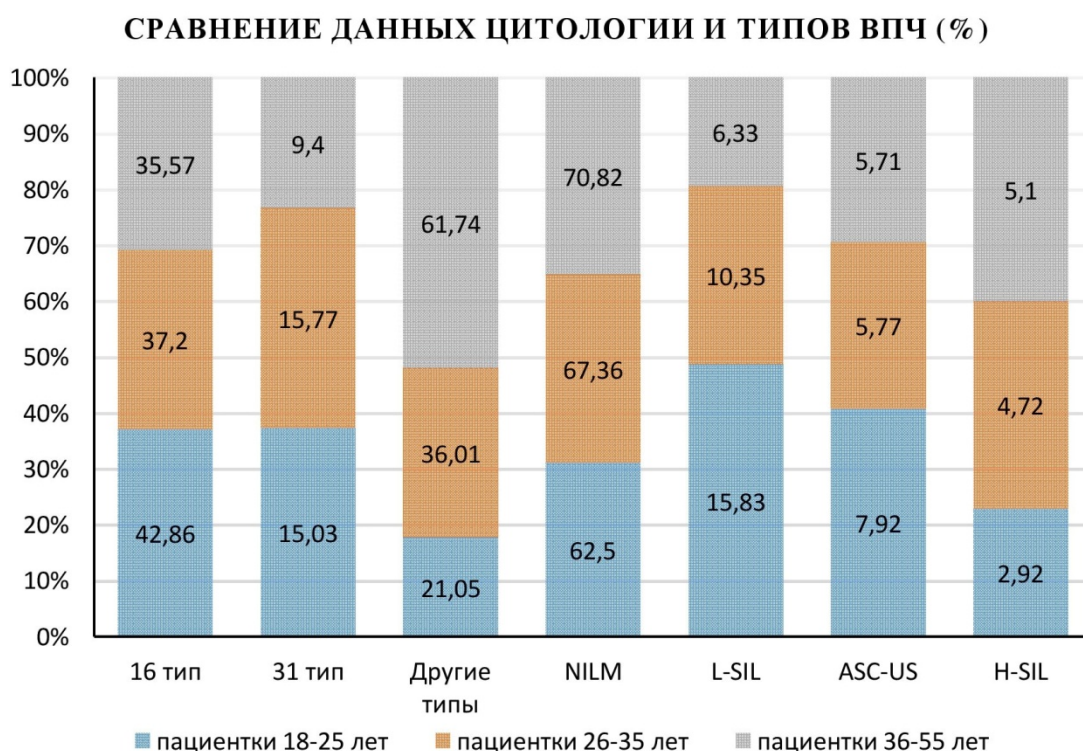


Рисунок 5 – Сравнение результатов цитологии и наиболее часто выделяемых типов ВПЧ

Для цитологии NILM также характерно наличие 16 типа ВПЧ, что подразумевает расширение объема обследования в этом возрасте. Усугубляется

ситуация в раннем репродуктивном возрасте 18–25 лет наличием у 15,03 % ВПЧ 31 типа и у 21,05 % «других» типов ВПЧ. У пациенток 26–35 лет цитология NILM была у 67,36 % при этом именно в этой возрастной группе 16, 31 и другие типы ВПЧ представлены практически в равных долях, что требует особого внимания при изучении цитологических анализов. В 36–55 лет цитология NILM соответствовала выделению у 35,57 % ВПЧ 16 типа и у 61,74 % «других» типов.

Можно сделать вывод, что определение наличия и типа ВПЧ, также проведение цитологического исследования, не дают полной картины о состоянии шейки матки, в связи с чем нам показалось необходимым продолжить анализ и сопоставить полученные данные цитологии и кольпоскопической картины (рисунок 6).

СООТВЕТСТВИЕ ТИПОВ ВПЧ КОЛЬПОСКОПИЧЕСКИМ КАРТИНАМ (%)

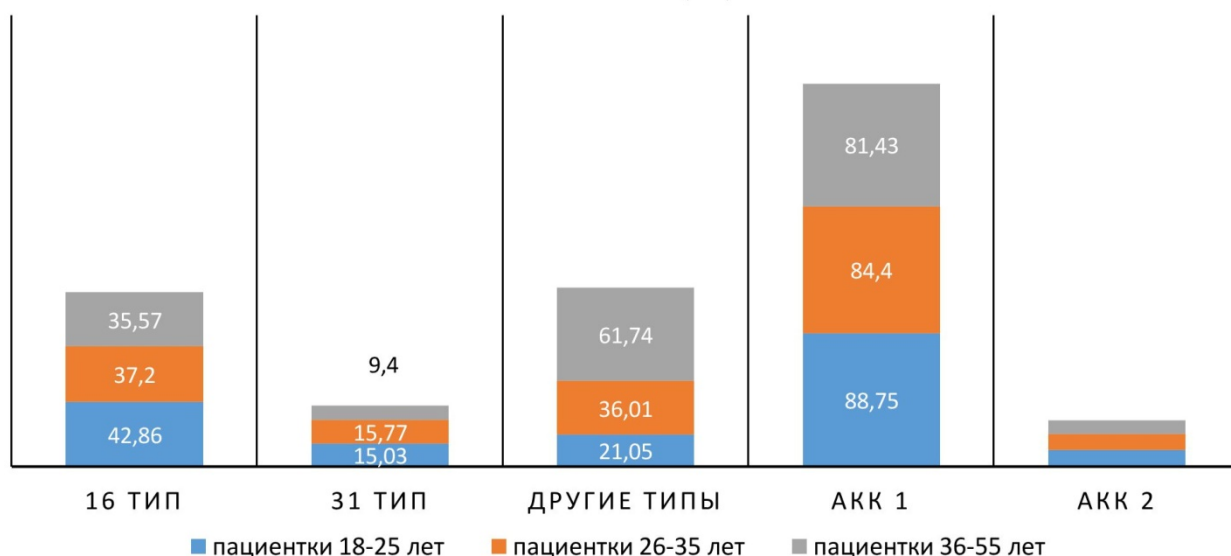


Рисунок 6 – Наиболее часто встречающиеся типы ВПЧ и данные кольпоскопии

Анализ данных рисунка 6 показал, что если у 18–25 летних выделен ВПЧ 16 типа у 42,86 % и у 15,03 % 31 типа, то при этом у 88,75 % пациенток этого возраста была АКК 1 ст., а у 10,83 % – АКК 2 ст.. Также внесли свою лепту в этом возрасте и «другие» типы ВПЧ (21,05 %), которые были представлены 33, 39, 45, 52 и 58 типами. На долю других картин кольпоскопии в этом возрасте пришлось всего 0,42 %. Оказалось, что при АКК 1 ст. в 18–25 лет ВПЧ был

обнаружен у 52,58 % (112 пациенток) – более половины группы, а у 35,68 % (76 пациенток) результат был отрицательным. При АКК 2 ст соответственно у 76,92 % (20 пациенток) и у 23,08 % (6 пациенток). У одной пациентки 18–25 лет была АКК неспецифическая: по данным цитологии у нее была NILM, а тест на ВПЧ дал положительный результат. Таким образом, мы видим, что отсутствует соответствие между методами исследования.

Гистология первичного биопсийного материала продемонстрировала слабо выраженную CIN I. Для АКК 1 ст. в 18–25 лет характерна цитология NILM для 137 (64,32 %) пациенток, L-SIL диагностирована у 31-ой (14,55 %) пациентки, ASC-US у 17 (7,98 %) и H-SIL у 2-х (0,94 %) пациенток. При этом у 149 (69,95 %) пациенток в 18–25 лет были выявлены ДЗ шейки матки, у 42 (19,72 %) CIN I, у 13 (6,1 %) CIN II, у 9 (4,23 %) CIN III.

Аналогичная тенденция сохранялась и в возрасте 26–35 лет: у 37,2 % выделен 16 тип и у 15,77 % 31 тип, доля «других» типов ВПЧ (36,01 %) была сравнима с долей ВПЧ 16 типа и выше на 15 % по отношению к количеству «других» типов ВПЧ в возрасте 18–25 лет. В этом возрасте «другие» типы ВПЧ были представлены 33, 45, 52, 58 типами, что, за исключением 39 типа, соответствует возрастной группе 18–25 лет. При этом у 84,4 % пациенток 26–35 лет была АКК 1 ст. и у 10,62 % АКК 2 ст., на долю других картин кольпоскопии (в том числе и подозрение на инвазию у 0,26 % пациенток) пришлось 4,98 %. При этом оказалось, что ВПЧ при АКК 1 ст. был выделен у 38,98 % (251 пациентка) и отсутствовал у 53,88 % (347 пациенток). Таким образом, в группе 26-35 лет не значительно, но реже по сравнению с группой 18–25 лет, при АКК 1 ст. выделяли «другие» типы ВПЧ. Для АКК 2 ст. характерным у 86,42 % (70 пациенток) оказалось присутствие ВПЧ и отсутствовал он у 8,64 % (7 пациенток). Необходимо отметить, что в возрасте ранней репродукции встречались пациентки, которым ВПЧ-тестирование не проводилось.

У пациенток 26-35 лет при АКК 1 ст. цитология NILM была у 467 (72,52 %) пациенток; L-SIL у 62-х (9,63 %); ASC-US у 35 (5,43 %) пациенток; H-SIL у 2 (0,31 %), а у 78 (12,11 %) цитологическое исследование не проводилось, что

противоречит очередности проведения обследования согласно регламентирующим документам. Для АКК 2 ст. характерно, что цитология NILM была у 24 (29,63 %) пациенток; L-SIL у 14-ти (17,28 %); ASC-US у 6 (7,41 %) пациенток; H-SIL у 29 (35,8 %) и у 8 (9,88 %) кольпоскопия не проводилась. При этом необходимо заметить, что АКК 1 ст. ассоциировалась с ДЗ шейки матки у 79,35 % (511 пациенток), с CIN I у 12,42 % (80 пациенток), с CIN II у 6,21 % (40 пациенток), с CIN III у 2,02 % (13 пациенток). При этом АКК 2 ст. соответствовала высоким показателям диагностированной CIN III у 33,33 % (27 пациенток) и CIN II (27,16 % – 22 пациентки), а также ДЗ (25,93 % – 21 пациентка), что подводит нас к поиску и выделению новых факторов риска и необходимости более тщательного обследования пациенток возраста ранней репродукции, которые еще не в полном объеме реализовали свою репродуктивную функцию.

В старшей возрастной группе была самая низкая частота выделения ВПЧ 16 типа (35,57 %) и самая высокая так называемых «других» типов ВПЧ (61,74 %), представленных 31, 45, 52 и 58 типами. Таким образом мы видим, что в трех возрастных группах среди «других» типов лидировали 45, 52 и 58.

При этом частота АКК 1 ст. была самой низкой (81,43 %) в данной группе, как и частота АКК 2 ст. (9,18 %). Необходимо отметить, что именно в этой группе были самые высокие цифры подозрения на инвазию (у 6 пациенток – 1,23 %) и имелась АКК неспецифическая (у 21 пациентки – 4,29 %). И так, АКК 1 ст. была у 81,43 %, при этом у 75,44 % выявлена цитология NILM, у 23 (5,76 %) L-SIL, как и ASC-US также у 23 (5,76 %) пациенток, у 3-х (0,75 %) выявлена H-SIL и у 3-х (0,75 %) ASC-H. Положительным тест на ВПЧ при наличии АКК 1 ст. был у 21,84 % (107 пациенток) и отрицательным у 50,4 % (247 пациенток), что отличает группу старшего репродуктивного возраста от раннего возраста репродукции. Таким образом, при АКК 1 ст. в 36–55 лет только у 1/5 пациенток этого возраста выделен был ВПЧ. При АКК 2 ст. положительный тест на ВПЧ был у 31 (68,89 %) пациентки и отрицательный у 11 (24,44 %), а у 3 (6,67 %) исследование не проводилось. Таким образом, при АКК 2 ст. частота выделения ВПЧ была выше в

3 раза, по сравнению с АКК 1 ст. Ассоциировалась АКК 2 ст. чаще всего с ДЗ у 33,33 % (15 пациенток), с CIN III у 28,89 % (13 пациенток) и с CIN II у 20,0 % (9 пациенток), реже АКК 2 ст. была при CIN I у 8,89 % (4 пациентки), а у 8,89 % (4 пациентки) обнаружены ЗНО. Нами выявлен интересный факт, у 21 пациентки 36–55 лет была неспецифическая кольпоскопическая картина, тест на ВПЧ положительный был у 19,05 % (4 пациентки), отрицательный у 47,62 % (10 пациенток), не проводился у 33,33 % (7 пациенток), но при гистологическом анализе первичной биопсии были получены данные, подтверждающие наличие ДЗ шейки матки.

Учитывая полученные результаты, мы провели анализ среди пациенток, инфицированных ВПЧ, оценили полученные нами данные в зависимости от выделенного типа ВПЧ, что нам представляется перспективным в плане определения объема обследования пациенток при первичном обращении по поводу жалоб на нарушения микробиоты влагалища и наличие заболеваний шейки матки.

ГЛАВА 4.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

Мы провели анализ медицинской документации пациенток, инфицированных ВПЧ, из 618 было отобрано 609 историй (98,5 %), отвечающих задачам исследования.

4.1 Общая характеристика пациенток, инфицированных вирусом папилломы человека

Средний возраст в данной когорте обследованных составил $30,05 \pm 6,76$ лет, что соответствует периоду ранней репродукции и, соответственно, из этого следует, что проведение ВПЧ-тестирования в данной группе пациенток необходимо. Полученные нами по возрасту данные ассоциируются с литературными [66]. При этом $Me = 29,4$ лет, а минимальный возраст был 17,8 лет при максимальном – 55,0 лет, квартили соответствовали [24,9;34,2] лет, что также является возрастом ранней репродукции.

Частота ВПЧ, в соответствии с выделенными типами, показана в таблице 8, в абсолютных цифрах и в процентах, что наглядно демонстрирует лидерство 16, 31, 18 типов, частота которых составила от 10,0 % и выше. На долю типов ВПЧ, частота которых была менее 10,0 % и более 5,0 % пришлось 446 случаев (73,2 %) и на долю типов ВПЧ, частота которых была менее 5,0 % – 150 случаев (24,6 %).

Из 609 пациенток с ВПЧ у 369 имеется только один выделенный тип вируса, что составило 60,6 %. У 144 пациенток выделено было по два типа ВПЧ (23,6 %), по три типа было у 54 (8,9 %) пациенток, по четыре у 31 (5,1 %) пациентки, по пять у 7 (1,1 %) женщин, по шесть у трех (0,5 %) и семь типов

было обнаружено только у одной (0,2 %) пациентки. Таким образом, наиболее часто наблюдается моно-инфекция (рисунок 7).

Таблица 8 – Частота выделенных типов ВПЧ (n = 609)

Тип ВПЧ	Абсолютные цифры	Проценты
16	252	41,4
31	99	16,3
18	63	10,3
33	60	9,9
39	57	9,4
56	54	8,9
52	49	8,0
51	47	7,7
45	42	6,9
59	40	6,6
68	35	5,7
66	31	5,1
35	31	5,1
44	29	4,8
58	29	4,8
6	25	4,1
73	23	3,8
53	18	3,0
82	16	2,6
11	8	1,3
26	2	0,3

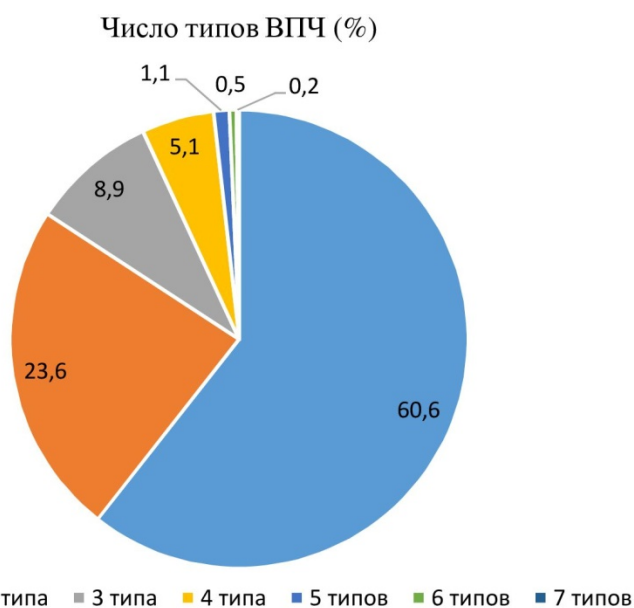


Рисунок 7 – Число выявленных типов ВПЧ (%) у 609 пациенток

Среди 609 пациенток с ВПЧ чаще всего была АКК 1 ст. у 470 (77,2 %) пациенток, на втором месте АКК 2 ст. у 120 (19,7 %) женщин, АКК неспец. выявлена у 12 (2,0 %) обследованных и ДКК у 7 (1,1 %) пациенток.

В общей когорте пациенток с ВПЧ ($n = 609$) CIN I была у 98 (16,1 %), CIN II у 97 (15,9 %) и CIN III у 79 (13,0 %), что суммарно составило 274 пациентки и соответствует 45,0 %. Невоспалительные заболевания шейки матки (НЗШМ) были у 197 (32,3 %) женщин, воспалительные болезни шейки матки (ВБШМ) у 62 (10,5 %) пациенток, эрозия и эктропион шейки матки были у 64 (10,5 %) обследованных. У 8 пациенток (1,3 %) были ЗНО и у 4 (0,7 %) с-г in situ, что в совокупности составило 12 (0,2 %) человек.

Среди пациенток с ВПЧ цитология NILM была у 342 (56,2 %), L-SIL у 97 (15,9 %), H-SIL у 59 (9,7 %), ASC-US у 45 (7,4 %) и ASC-H у 3 (0,5 %) и отсутствовало цитологическое исследование у 63 (10,3 %) пациенток.

Из 609 пациенток с ВПЧ у 319 (52,38 %) был БВ, у 210 (34,48 %) ВВК, у 226 (37,11 %) ВЗОМТ и у 138 (22,66 %) вагиниты.

Нами изучен вопрос: как возраст пациенток с ВПЧ влияет на полученные при обследовании различные картины кольпоскопии: оказалось, что АКК 1 ст. характерна для $29,7 \pm 6,7$ лет ($Me = 29,0$ лет), минимальном возрасте 17,8 лет и максимальном – 55,0 лет, $Q_1;Q_3 [24,6,9;33,9]$; АКК 2 ст. – для возраста $30,9 \pm 7,1$ лет при $Me = 30,7$ лет, минимальном возрасте 17,8 лет и максимальном – 55,0 лет, $Q_1;Q_3 [25,9;35,0]$. Не сложно заметить, что нет отличий в возрасте при аномальных картинах кольпоскопии разной степени. Следовательно, ВПЧ и АКК 1 и 2 степени встречаются в любом возрасте и, по всей видимости, не зависят от него. Для аномальной картины кольпоскопии неспецифической (АК неспец.) характерен был более старший возраст: $33,5 \pm 6,5$ года – 32,5 года – 23,6 и 44,5 – $[28,7;38,1]$, хотя статистически и не отличающийся от возраста пациенток с АКК 1 и 2 степени. Старше 30 лет была и группа с другими кольпоскопическими картинами (ДКК): соответственно $31,7 \pm 2,7$ год – 30,4 лет – 28,7 и 35,5 – $[29,4;34,9]$. В любом случае, минимальный возраст обследованных пациенток соответствовал раннему репродуктивному и был практически 18 лет при АКК

1 ст. и 2 ст. и чуть выше 20 лет при неспецифической кольпоскопической картине и ниже 30 лет при ДКК. Полученные результаты подтверждают необходимость проведения ВПЧ типирования с раннего возраста, по всей видимости с 18 лет, а при более раннем начале половой жизни при первом обращении к врачу акушеру-гинекологу.

Это обусловлено, в первую очередь тем, что наличие у пациенток с ВПЧ аномальных кольпоскопических картин 1 ст. и 2 ст. соответствует высокая частота ВПЧ 16 типа, соответственно у 37,23 % (175 пациенток) и у 55,83 % (67 пациенток); 31 типа соответственно у 15,96 % (n = 75) и 19,17 % (n = 23); 33 типа – у 7,87 % (n = 37) и у 19,17 % (n = 23); 18 типа – у 8,94 % (42 пациентки) и у 15,0 % (18 пациенток) и несколько реже выделяются те типы, которые не относятся к ВКР, что показано в таблице 9, расчет проводился в соответствии с числом кольпоскопических картин (n).

Как мы видим, выделены все типы ВПЧ ВКР, при этом наиболее часто это были 16, 31, 33, 18 и 45 типы, при АКК 1 ст. и 2 ст. выделены более, чем у 10 % обследованных в группах соответствующих картин кольпоскопии. Интересным является тот факт, что ВПЧ *возможно высокого риска* были все выделены при аномальных кольпоскопических картинах 1 и 2 степени: 6 тип при АКК 1 ст. у 3,4 % и при АКК 2 ст. у 6,67 %; 44 тип соответственно у 5,53 % и 2,5 %; 11 тип – у 0,85 % и 1,67 %. На первый взгляд кажется, что это небольшие цифры, но в абсолютных показателях в совокупности они составили 51 пациентку. Таким образом, анализируя также долю ВПЧ низкого канцерогенного риска (НКР), которые были обнаружены у 62 пациенток, становится понятной необходимость проведения исследования Квант 21, которое позволяет определить 21 тип ВПЧ. Также выделенные типы возможно высокого риска у 51 пациентки убеждают нас в необходимости обследования по возможности наибольшего количества типов ВПЧ.

Учитывая, что у всех пациенток выявлен ВПЧ, важной вехой исследования мы посчитали изучить сравнение диагнозов при проведении кольпоскопии и цитологии (таблица 10).

Таблица 9 – Соответствие выделенных типов ВПЧ данным кольпоскопии

Тип ВПЧ	АКК 1 ст. абс/%, n = 470	АКК 2 ст. абс/%, n = 120	АК неспец. абс/%, n = 12	ДКК абс/%, n = 7
16*	175/37,23	67/55,83	6/50,0	4/57,14
31*	75/15,96	23/19,17	–	1/14,29
33*	37/7,87	23/19,17	–	–
18*	42/8,94	18/15,0	2/16,67	1/14,29
45*	29/6,17	13/10,83	–	–
39*	46/9,79	9/7,5	–	2/28,57
52*	38/8,09	11/9,17	–	–
56*	42/8,94	9/7,5	1/8,33	2/28,57
51*	41/8,72	5/4,17	–	1/14,29
59*	34/7,23	6/5,0	–	–
58*	20/4,26	9/7,5	–	–
35*	28/5,96	2/1,67	1/8,33	–
68*	30/6,38	5/4,17	–	–
6 [^]	16/3,4	8/6,67	–	1/14,29
66 [#]	27/5,74	4/3,33	–	–
44 [^]	26/5,53	3/2,5	–	–
73*	20/4,26	3/2,5	–	–
53 [#]	14/2,98	3/2,5	–	1/14,29
82*	11/2,34	3/2,5	1/8,33	1/14,29
11 [^]	4/0,85	2/1,67	2/16,67	–
26 [#]	2/0,43	–	–	–

Примечание: * – ВПЧ ВКР; [^] – НКР; [#] – возможен высокий риск.

Таблица 10 – Соотношение полученных картин кольпоскопии и данных цитологии у пациенток с ВПЧ

Цитология	АКК 1 ст. абс/%, n = 470	АКК 2 ст. абс/%, n = 120	АК неспец. абс/%, n = 12	ДКК абс/%, n = 7
L-SIL	71/15,11	25/20,83	1/8,33	–
ASC-US	35/7,45	7/5,83	3/25,0	–
ASCH	2/0,43	–	–	1/14,29
H-SIL	9/1,91	46/38,33	2/16,67	2/28,57

Примечание: p < 0,001 – отличие в распределении частот.

Так как уровень значимости p обоих критериев Хи-квадрат меньше, чем 0,05, остальные статистики (Фи, коэффициент сопряженности, Крамера) больше 0,25 то между категориальными показателями имеется умеренная статистически значимая взаимосвязь, которая проявляется в умеренном отличии (разницы) распределения частот по строкам таблицы.

Для АКК 1 ст. (встречается у подавляющего большинства – 63,83 %), характерным оказалось по ланнам цитологии отсутствие интраэпителиальных изменений, несмотря на наличие ВПЧ. При АКК 2 ст. также чаще отсутствовали интраэпителиальные изменения, как и при других кольпоскопических картинах (57,14 %) и при АКК неспец. (50,0 %).

Нами проведен анализ соответствия различных картин кольпоскопии и результатов гистологии первичной биопсии (таблица 11): оказалось, что для АКК 1 ст. в подавляющем большинстве случаев характерно наличие НЗШМ у 38,51 % (181 пациентка), реже была CIN I у 17,87 % (84 пациентки) и CIN II у 12,55 % (59 пациенток), затем следовали ВБШМ у 11,06 % (52 пациентки) и CIN III у 6,81 % (32 пациентки).

Таблица 11 – Соотношение кольпоскопии и данных гистологии у пациенток с ВПЧ

Гистология	АКК 1 ст. абс/%, n = 470	АКК 2 ст. абс/%, n = 120	АК неспец. абс/%, n = 12	ДКК абс/%, n = 7
CIN I	84/17,87	12/10,0	2/16,67	–
CIN II	181/38,51	37/30,83	1/8,33	–
CIN III	32/6,81	44/36,67	2/16,67	1/14,29
ВБШМ	52/11,06	8/6,67	1/8,33	1/14,29
НЗШМ	181/38,51	10/8,33	5/41,67	1/14,29
Э+Э	60/12,77	2/1,67	–	2/28,57
ЗНО	2/0,43	4/3,33	–	2/28,57
C-r in situ	–	3/2,5	1/8,33	–

Примечание: $p < 0,001$ – отличие в распределении частот.

Так как уровень значимости p обоих критериев Хи-квадрат меньше, чем 0,05, остальные статистики (Фи, коэффициент сопряженности, Крамера)

больше 0,25 то между категориальными показателями имеется умеренная статистически значимая взаимосвязь, которая проявляется в умеренном отличии (разницы) распределения частот по строкам таблицы.

Достаточно высокими при АКК 1 ст. оказались и полученные при гистологии результаты, соответствующие наличию эрозии и эктропиона (Э+Э) шейки матки – у 12,77 % (60 пациенток), а при АКК 2 ст. таких пациенток не было. ЗНО у 0,43 % (2 пациентки) были выявлены при АКК 1 ст., это в 5 раз реже, чем при АКК 2 ст., когда ЗНО были у 3,33 % (4 пациентки) и у 2,5 % (3 пациентки) был получен ответ *c-r in situ*. При АКК 2 ст. чаще диагностировали CIN III у 36,67 % (44 пациентки) и CIN II у 30,83 % (37 пациенток), а вот CIN I была только у 10,0 % (12 пациенток), НЗШМ у 8,33 % (10 пациенток), ВБШМ у 6,67 % (8 пациенток), что показано в таблице 11.

Необходимо отметить, что АКК неспец. и ДКК были соответственно у 12 (2,0 %) и у 7 (1,1 %) пациенток, которые соответствовали чаще НЗШМ и Э+Э шейки матки соответственно.

Из проведенного анализа соответствия картин кольпоскопии данным цитологии и гистологии первичной биопсии, вырисовывается следующая картина: АКК 1 ст. и 2 ст. чаще соответствуют цитологии NILM, при этом АКК 1 ст. соответствует CIN II и НЗШМ, а АКК 2 ст. – НЗШМ. Хочется отметить, что имеется статистически значимая взаимосвязь при умеренном отличии в показателях между цитологией и гистологией ($p < 0,001$).

4.2 Частота нарушений микробиоты влагалища и влияние её на картины кольпоскопии

Проведенный анализ показал, что БВ среди пациенток с ВПЧ встречается у 319 пациенток (52,38 %), что соответствует большей половине от числа всех обследованных, имеющих ВПЧ.

Нами проведен анализ соответствия разных картин кольпоскопии у пациенток, имеющих БВ и при его отсутствии (таблица 12). Наиболее часто была АКК 2 ст., что соотносится с наиболее тяжелым состоянием шейки матки при наличии БВ в анамнезе.

Таблица 12 – Данные кольпоскопии и частота присутствия БВ при наличии ВПЧ

Показатель	АКК 1 ст. абс/%, n = 470	АКК 2 ст. абс/%, n = 120	АК неспец. абс/%, n = 12	ДКК абс/%, n = 7
БВ да	241/51,28	66/55,0	6/50,0	6/85,71
БВ нет	229/48,72	54/45,0	6/50,0	1/14,29

Так как уровень значимости p обоих критериев Хи-квадрат больше, чем 0,05, остальные статистики (Фи, коэффициент сопряженности, Крамера) меньше 0,25 то между категориальными показателями имеется слабая статистически незначимая взаимосвязь, которая проявляется в отсутствии или слабом отличии (разницы) распределения частот по строкам таблицы. Другими словами, между группами отсутствует, или имеется слабое, статистически незначимое отличие ($p = 0,295$).

Как мы видим, чаще БВ диагностировали у пациенток с АКК 2 ст. (55,0 %), а также ДКК (85,71 %) среди всех пациенток с проведенной кольпоскопией. Однако при АКК 1 ст. БВ был у 51,28 %.

Таким образом, дисбиоз влагалища на фоне ВПЧ и соответствующие им различные картины кольпоскопии, требуют дальнейшего изучения.

4.3 Характеристика пациенток с наличием вируса папилломы человека и бактериальным вагинозом

Частота БВ среди 609 пациенток с ВПЧ составила, как ранее отмечено, 52,38 %. Если рассматривать средний возраст среди данной когорты пациенток, то он составил $31,42 \pm 7,22$ год, а среди пациенток, имеющих сочетания БВ и

ВПЧ – $28,82 \pm 6,97$ лет. При этом минимальный возраст в обоих случаях составил 17,8 лет, а максимальный – 55,0 лет.

Мы изучили частоту наличия БВ при различной цитологии (таблица 13)

Таблица 13 – Данные цитологии при наличии ВПЧ и БВ

Данные цитологии	БВ да, n = 319 абс/%	БВ нет, n = 290 абс/%	p
NILM	189/59,25	153/52,76	0,217
L-SIL	54/16,93	43/14,83	
H-SIL	30/9,4	29/10,0	
ASC-US	17/5,33	28/9,66	
ASC-H	1/0,31	2/0,69	
Не проводилось	28/8,78	34/11,2	

Так как уровень значимости p обоих критериев Хи-квадрат больше, чем 0,05, остальные статистики (Фи, коэффициент сопряженности, Крамера) меньше 0,25 то между категориальными показателями имеется слабая статистически незначимая взаимосвязь, которая проявляется в отсутствии или слабом отличии (разницы) распределения частот по строкам таблицы. Другими словами, между группами отсутствует, или имеется слабое, статистически незначимое отличие ($p = 0,217$).

Анализ данных таблицы 13 показал, что чаще при БВ цитология NILM, но и H-SIL, ASC-US и ASC-H при наличии БВ выявлен суммарно у 48 (7,9 %) пациенток, что характеризуется высокой степенью плоскоклеточного интраэпителиального поражения и наличием клеток плоского эпителия неясного генеза, а также клеток, не позволяющих исключить высокую степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения. Таким образом, практически каждая десятая пациентка с ВПЧ имеет БВ, который, по всей видимости, влияет на цитологию. Таким образом, для интерпретации результатов цитологии, требуется предварительная коррекция дисбиоза влагалища.

Мы также изучили данные гистологии среди пациенток с ВПЧ и БВ (таблица 14).

Таблица 14 – Результаты гистоисследования у пациенток, сочетающих наличие ВПЧ и БВ

Данные гистологии	БВ да, n = 319 абс/%	БВ нет, n = 290 абс/%	p
CIN I	60/18,81	38/13,1	0,248
CIN II	54/16,93	43/14,83	
CIN III	44/13,79	35/12,07	
НЗШМ	90/28,21	107/36,9	
ВБШМ	31/9,72	31/10,69	
Э+Э	34/10,66	30/10,34	
ЗНО	5/1,57	3/1,03	
C-r in situ	1/0,31	3/1,03	

Так как уровень значимости p обоих критериев Хи-квадрат больше, чем 0,05, остальные статистики (Фи, коэффициент сопряженности, Крамера) меньше 0,25 то между категориальными показателями имеется слабая статистически незначимая взаимосвязь, которая проявляется в отсутствии или слабом отличии (разницы) распределения частот по строкам таблицы. Другими словами, между группами отсутствует, или слабое, статистически незначимое отличие ($p = 0,248$).

Чаще всего БВ был при НЗШМ (28,21 %), на фоне CIN чаще всего был у пациенток при сочетании ВПЧ и CIN I (18,81 %). Несколько реже при CIN II (16,93 %) и CIN III (13,79 %). Частота сочетания ВПЧ, БВ и ВБШМ было у 31 (9,72 %) пациентки. Частота ЗНО в совокупности с c-r in situ была на фоне ВПЧ и БВ у 6 (1,0 %) пациенток.

Учитывая, что у исследуемой когорты выделены были 21 тип ВПЧ, нами была изучена частота сочетания типов ВПЧ с БВ и также наличие типов ВПЧ при отсутствии БВ (таблица 15).

Чаще всего при БВ были выделены: 16 (44,83 %), 31 (16,61 %) и 39 (12,23 %) типы ВПЧ. Оказалось, что и при отсутствии БВ также у большого количества пациенток выделен 16 тип ВПЧ (37,59 %) без статистической разницы ($p = 0,070$), на 2 месте был 31 тип (15,86 %) при $p = 0,802$ и замыкал тройку 18 тип (10,9 %), что отличало их от пациенток с диагнозом БВ у которых на третьем

Таблица 15 – Пациентки с преобладающими типами ВПЧ при наличии и отсутствии БВ

Тип ВПЧ	БВ да, n = 319 абс/%	БВ нет, n = 290 абс/%	p
16	143/44,83	109/37,59	0,070
31	53/16,61	46/15,86	0,802
39	39/12,23	18/6,21	0,011
18	34/10,66	29/10,0	0,790
52	33/10,34	16/5,52	0,029
33	31/9,72	29/10,0	0,907
51	30/9,4	17/5,86	0,102
56	29/9,09	25/8,62	0,838
59	29/9,09	11/3,79	0,008
45	22/6,9	20/6,9	1,0
68	18/5,64	17/5,86	0,907
58	16/5,02	13/4,48	0,758
66	16/5,02	15/5,17	0,930
35	14/4,39	17/5,86	0,409
44	13/4,08	16/5,52	0,404
73	11/3,45	12/4,14	0,656
53	9/2,82	9/3,1	0,837
6	9/2,82	16/6,52	0,094
82	7/2,19	9/3,1	0,484
11	3/0,94	5/1,72	0,396
26	2/0,63	–	0,177

месте был 39 тип. При этом оказалось, что статистически значимая разница между пациентками с диагнозом БВ и без него, при сравнении частоты выделения различных типов ВПЧ, была обнаружена при выделении 39 ($p = 0,011$) – занимающего третье место среди пациенток с БВ, 59 ($p = 0,008$) и 52 ($p = 0,029$) типами. Во всех случаях значимо чаще определяли вышеперечисленные типы ВПЧ среди пациенток с БВ. При БВ был выделен 26 тип ВПЧ (относящийся к ВПЧ НКР), который отсутствовал среди пациенток без БВ и чаще встречается по статистике у молодых женщин и подростков [54].

Влияние ВПЧ на фоне БВ характеризовалось разными картинами кольпоскопии (таблица 16).

Таблица 16 – Сопоставление данных кольпоскопии и наличия БВ

Кольпоскопия	БВ да, n = 319 абс/%	БВ нет, n = 290 абс/%	p
АКК 1 ст.	241/75,55	229/78,97	0,295
АКК 2 ст.	66/20,69	54/18,62	
АКК неспец.	6/1,88	6/2,07	
ДКК	6/1,88	1/0,34	
Всего	319	290	

Чаще при наличии БВ была АКК 1 ст., но и при его отсутствии также была АКК 1 ст. без статистической значимости ($p = 0,295$).

4.4 Влияние возраста на развитие CIN у пациенток, инфицированных вирусом папилломы человека

Среди обследованных пациенток с ВПЧ ($n = 609$), выделено три возрастные группы: I группа 18–25 лет ($n = 179$), II группа 26–35 лет ($n = 309$) и III группа 36–55 лет ($n = 121$), которым соответствовал в I группе возраст $22,6 \pm 2,2$ года ($Me = 23,0$ года), минимальном возрасте 17,8 лет при максимальном 25,5 лет, нижняя и верхняя квартили соответственно [21,2;24,5]; во II группе соответственно $30,4 \pm 2,7$ лет, – $Me = 30,4$ лет – 25,5 лет и 28,2 лет – [28,2;32,5]; в III группе соответственно $40,2 \pm 4,4$ лет – $Me = 39,1$ лет – 35,5 лет и 55,0 лет – [36,9;42,5], что статистически значимо отличало группы друг от друга, $p < 0,001$ (рисунок 8).

Нами проведен анализ выделенных типов ВПЧ в разновозрастных группах. Согласно рекомендациям ВОЗ, как мы уже писали, вирусы папилломы человека в зависимости от их трансформирующей активности, разделены на группы [102]: к 1 группе относятся 12 типов ВПЧ ВКР для человека (carcinogenic to humans): 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59. Нами были выделены все вышеперечисленные типы.

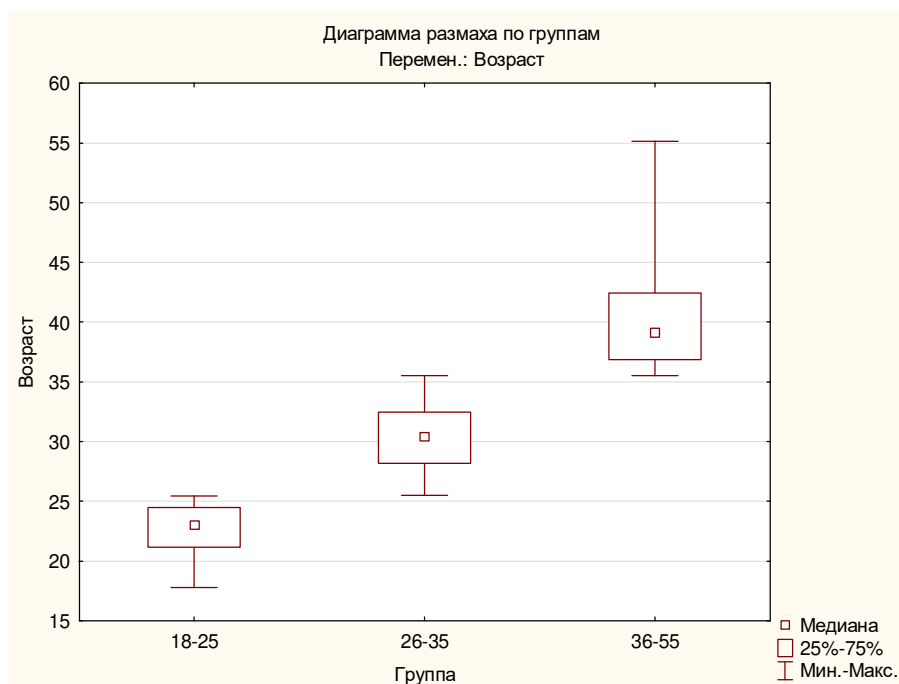


Рисунок 8 – Диаграмма размаха возраста пациенток с ВПЧ

Наиболее часто встречался 16 тип: в I группе (18–25 лет) у 77 (43,02 %) пациенток, во II группе (26–35 лет) у 133 (43,04 %) и в III группе (36–55 лет) у 42 (34,71 %), при этом статистическая разница между всеми группами отсутствовала ($p = 0,250$), что в очередной раз подчеркивает распространенность 16 типа ВПЧ, в том числе и на региональном уровне. Как известно, именно 16 тип, являясь ВПЧ ВКР, ассоциирован у 55–60 % с развитием рака шейки матки и является самым распространенным среди женщин во всем мире [15, 150]. ВПЧ 18 типа был выявлен соответственно у 19 (10,61 %) пациенток в I группе, у 32 (10,36 %) во II группе и у 12 (9,92 %) пациенток в III группе, при слабом статистически незначимом отличии между группами ($p = 0,981$).

Слабые, но статистически значимые отличия были нами выявлены в частоте определения в возрастных группах ВПЧ 31 типа: в I группе он был диагностирован у 37 (20,67 %), во II группе у 52 (16,83 %) и в III группе у 10 (8,26 %) пациенток ($p = 0,016$). ВПЧ 33 типа был выделен соответственно у 17 (9,5 %) – 30 (9,71 %) и 13 (10,74 %) пациенток, демонстрируя слабые статистические отличия между группами ($p = 0,032$). Кроме этого был выделен

35 тип, который по данным научной литературы [55] встречается у 13,8 % мужчин, что может способствовать заражению партнерши при отсутствии барьерной контрацепции и был выявлен соответственно у 9 (5,03 %) – у 20 (6,47 %) и у 2 (1,65 %) пациенток, при слабых, статистически незначимых отличиях между группами ($p = 0,124$).

Частота определения 39 типа ВПЧ составила в I группе 10,61 % (19 пациенток), во II группе 11,0 % (34 пациентки) и в III группе 3,31 % (4 пациентки), при статистически значимой разнице между I–III и II–III группами ($p = 0,038$). Выявлен был и 45 тип соответственно у 11 (6,15 %) – 23 (7,44 %) – 8 (6,61 %) пациенток, при отсутствии отличий между группами ($p = 0,854$).

Определена статистическая разница между группами в частоте 51 типа: в I группе он был у 18 (10,06 %), как и во II-ой у 18 (5,83 %) и в III-ей у 11 (9,09 %) пациенток ($p = 0,197$). ВПЧ 52 типа выделен соответственно у 22 (12,29 %) – 23 (7,74 %) – 4 (3,31 %), при значимых отличиях между I–III и II–III группами ($p = 0,017$). ВПЧ 56 типа был у 26 (14,53 %) пациенток I группы, у 20 (6,47 %) во II-ой и у 8 (6,61 %) в III-ей, при отличии I-ой группы от остальных групп ($p = 0,007$). ВПЧ 58 типа был выделен у 8 (4,47 %) – 16 (5,18 %) – 5 (4,13 %) пациенток при отсутствии отличий ($p = 0,879$). Также 59 тип выделен соответственно у 15 (8,38 %) – 18 (5,83 %) – 7 (5,79 %), без статистической разницы ($p = 0,508$). Все полученные нами результаты показаны на рисунке 9.

Во всех возрастных группах лидировал 16 тип и чаще выделен в I группе (18–25 лет), что соответствует возрасту ранней активной репродукции. В этом же возрасте в I группе чаще, чем во II и III группах, был диагностирован 31 тип ВПЧ: в I группе у 20,67 % и во II группе у 16,83 % при более низких показателях в III группе (8,26 %), что проявилось статистически значимой разницей ($p = 0,016$). Также статистически значимо отличалась частота определения 39 типа ВПЧ в I и II группах от III-ей ($p = 0,038$). Статистически значимо отличалась и частота определения 52 типа ВПЧ в I и II группах от III-ей ($p = 0,017$), как и уровень 56 типа ВПЧ в I группе (14,53 %) против II группы (6,47 %) и III группы (6,61 %), $p = 0,007$. Статистически значимая

разница была в частоте выделения 31, 39, 52, 56 между возрастными группами, причем наиболее часто в I группе (18–25 лет) выделены были 31, 52 и 56 типы, которые относятся к ВПЧ ВКР.

ЧАСТОТА ВЫДЕЛЕНИЯ ВПЧ ВКР

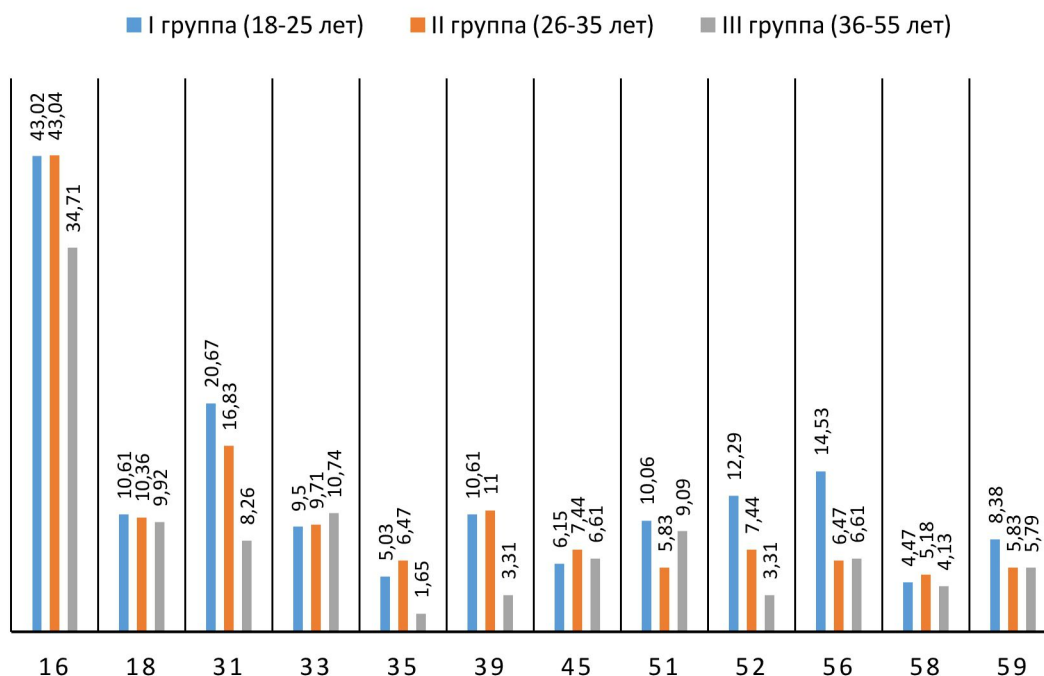


Рисунок 9 – Сравнение типов ВПЧ ВКР между возрастными группами

Таким образом, нами выявлена частота ВПЧ ВКР у 41,38 %, учитывая определение ВПЧ 16 типа (как наиболее высокое) у 252 пациенток обследуемой когорты ($n = 609$). Полученные нами данные отличаются от представленных в научной литературе, где частота в Краснодарском крае ВПЧ ВКР составила 21,4 % [46], что связано, скорее всего, с изучением нами популяции женщин, инфицированных ВПЧ.

К группе 2А, вероятно канцерогенным типам ВПЧ (probably carcinogenic to humans) высокого канцерогенного риска относят 68 тип: в I группе он был у 3 (1,68 %), во II группе у 27 (8,74 %) и в III-ей у 5 (4,13 %), при статистически значимой разнице между I–II и II–III группами ($p = 0,004$). Как мы видим, чаще 68 тип ВПЧ был обнаружен в возрасте 26-35 лет (II группа). ВПЧ 66 типа ВКР был определен в I, II, III группах соответственно у 12 (6,7 %) – 13 (4,21 %) – 6 (4,96 %) пациенток, без статистической разницы ($p = 0,480$).

Группу 2В составляют типы ВПЧ возможно канцерогенные для человека (26, 53, 67, 70, 73, 82) из числа которых нами выделены 26 тип только во II группе у 2 (0,65 %) пациенток, демонстрируя слабое, статистически незначимое отличие между I и III группами ($p = 0,378$). Отсутствовали отличия между возрастными группами в частоте определения 53 типа ВПЧ, который чаще был в III группе (36–55 лет): в I группе (18–25 лет) был у 5 (2,79 %), во II группе (26–35 лет) у 7 (2,27 %) и в III группе (36–55 лет) у 6 (4,96 %), при $p = 0,329$; 82 тип соответственно у 3 (1,68 %) – 9 (2,91 %) – у 4 (3,31 %), ($p = 0,622$). При этом 73 тип был определен в I группе у 8 (4,47 %), во II-ой у 9 (2,91 %) и в III группе у 6 (4,96 %), $p = 0,513$.

По данным литературы, суммарная распространенность возможно и вероятно канцерогенных типов ВПЧ составляет 3 % [107], приводя к развитию 15000 случаев рака шейки матки [58]. Мы получили распространенность возможно канцерогенных типов (26, 53, 66, 73, 82) у 6,7 %, что практически соответствует данным литературы [107], что показывает их неблагоприятное влияние на распространение злокачественных заболеваний шейки матки.

Определены были и другие типы ВПЧ: так 6 тип в I группе был у 9 (5,03 %) пациенток, во II группе у 12 (3,88 %) и в III-ей у 4 (3,31 %), при $p = 0,733$. ВПЧ 11 типа соответственно у 4 (2,23 %) – 2 (0,65 %) – 2 (1,65 %), при слабом статистически незначимом отличии ($p = 0,311$).

ВПЧ 44 типа (возможно низкого риска по степени онкогенности), в последние годы рассматривается как независимый маркер злокачественного перерождения эндометрия и в 18–25 лет выделен у 3 (1,68 %); в 26–35 лет у 16 (5,65 %) и в 36–55 лет у 10 (6,85 %), между группами наблюдается слабое, но статистически значимое отличие ($p = 0,036$). Имеются данные о возможном распространении ВПЧ из эндоцервикса на эндометрий [13].

Необходимо отметить, что имеются работы, подтверждающие, что данные типы ВПЧ несмотря на свою низкую онкогенность, приводят к развитию доброкачественных образований, в том числе и генитальных кондилом [58] сочетаясь с дисбиотическими процессами во влагалище и ИППП [258, 280, 293].

4.5 Оценка результатов цитологического и гистологического анализов в группах обследования

Обследование пациенток по поводу заболеваний шейки матки носит комплексный характер [37]: осмотр шейки матки в зеркалах, визуальная оценка слизистой шейки матки после пробы с уксусной кислотой, цитология, ВПЧ-тестирование, кольпоскопия, биопсия шейки матки. В нашем исследовании очередность в некоторых случаях была нарушена, что связано с предыдущим обследованием пациенток до обращения в специализированную клинику ООО «Центр кольпоскопии и цервикальной патологии». Нами изучен цитологический профиль в группах (таблица 17).

Таблица 17 – Цитологический профиль в группах обследования

Цитология	Группа I, n = 179, абс/%	Группа II, n = 309, абс/%	Группа III, n = 121, абс/%	p
NILM	96/53,63	172/55,66	74/61,16	0,015
L-SIL	39/21,79	48/15,53	10/8,26	
H-SIL	9/5,03	34/11,0	16/13,22	
ASC-US	16/8,94	21/6,8	8/6,61	
ASC-H	–	1/0,32	2/1,65	
Не проводилось	19/10,61	33/10,68	10/8,26	

Так как уровень значимости p обоих критериев Хи-квадрат меньше, чем 0,05, остальные статистики (Фи, коэффициент сопряженности, Крамера) меньше 0,25 то между категориальными показателями имеется слабая статистически значимая взаимосвязь, которая проявляется в слабом отличии (разнице) распределения частот по столбцам таблицы. Другими словами, между группами наблюдается слабое, но статистически значимое отличие ($p = 0,015$).

Мы получили, что отсутствие интраэпителиальных изменений или злокачественной опухоли чаще было в III группе, а частота сочетания H-SIL, ASC-US, ASC-H в I группе была у 13,97 %; во II группе у 18,12 % и в III группе у 21,49 %. Таким образом, несмотря на более высокую частоту цитологии

NILM в III группе, именно в ней отмечено наиболее высокое сочетание высокой степени плоскоклеточного интраэпителиального поражения, атипических клеток плоского эпителия неясного генеза и атипических клеток плоского эпителия, не позволяющих исключить высокую степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения (21,49 %).

Анализ ВПЧ-тестирования представлен в подглаве 4.4. Перед анализом картин кольпоскопии, изучены результаты биопсии (таблица 18).

Таблица 18 – Данные результатов гистоисследования биоптатов в группах

Результат биопсии	Группа I, n = 179, абс/%	Группа II, n = 309, абс/%	Группа III, n = 121, абс/%	p
CIN I	45/25,14	38/12,3	15/12,4	0,003
CIN II	26/14,53	56/18,12	15/12,4	
CIN III	18/10,06	46/14,89	15/12,4	
НЗШМ	57/31,84	90/29,13	50/41,32	
ВБШМ	15/8,38	36/11,65	11/9,09	
Э+Э	18/10,06	37/11,97	9/7,44	
ЗНО	–	4/1,29	4/3,31	
C-r in situ	–	2/0,65	2/1,65	

Так как уровень значимости p обоих критериев Хи-квадрат меньше, чем 0,05, остальные статистики (Фи, коэффициент сопряженности, Крамера) меньше 0,25 то между категориальными показателями имеется слабая статистически значимая взаимосвязь, которая проявляется в слабом отличии (разнице) распределения частот по столбцам таблицы, то есть, между группами наблюдается слабое, но статистически значимое отличие (p = 0,003).

Данные картин кольпоскопии в группах показаны в таблице 19.

Таблица 19 – Данные кольпоскопии в группах исследования

Результат биопсии	Группа I, n = 179, абс/%	Группа II, n = 309, абс/%	Группа III, n = 121, абс/%	p
АКК 1 ст	150/83,8	228/73,79	92/76,03	0,036
АКК 2 ст.	25/15,64	67/21,68	25/20,66	
АК неспец.	1/0,56	7/2,27	4/3,31	
ДКК	–	7/2,27	–	

Так как уровень значимости p обоих критериев Хи-квадрат меньше, чем 0,05, остальные статистики (Фи, коэффициент сопряженности, Крамера) меньше 0,25 то между категориальными показателями имеется слабая статистически значимая взаимосвязь, которая проявляется в слабом отличии (разнице) распределения частот по строкам таблицы. Другими словами, между группами наблюдается слабое, но статистически значимое отличие ($p = 0,036$).

ГЛАВА 5.

ПРОСПЕКТИВНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОК С ЦЕРВИКАЛЬНЫМИ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ НЕОПЛАЗИЯМИ

Известный факт, что рак шейки матки может служить уникальной моделью, которая напрямую связана с вирусной инфекцией канцерогенеза [5, 60]. Типы ВПЧ различаются по онкогенному потенциалу, что привело к их делению на группы высокого и низкого онкогенного риска [159, 161]. На II этапе проведено проспективное исследование у 311 пациенток, обратившихся на прием с различными жалобами или для профилактического осмотра.

5.1 Характеристика клинических групп

Возраст обследованных составил: 21–55 лет, в среднем – $35,58 \pm 8,0$ лет, при медиане 34 года. В соответствии с результатами гистологического исследования, полученного при проведении по показаниям биопсии/эксцизии и гистологического исследования материала шейки матки, все 311 (100 %) пациенток были разделены на 5 клинических групп (таблица 20).

Группы 1, 2 и 3 составили пациентки с CIN I, II и III степени; 4 группа состояла из пациенток с ДЗ и была разделена на подгруппы: 4А – воспалительные болезни шейки матки (МКБ N72), 4В – эрозия и эктропион шейки матки (МКБ N86), 4С – другие невоспалительные болезни шейки матки (МКБ N88), 5 группа состояла из пациенток со ЗНО и представлена двумя подгруппами: 5А – злокачественные новообразования шейки матки / внутренней части (МКБ C53) и 5В – карцинома *in situ* шейки матки (МКБ D06).

Анализ данных таблицы 20 показал, что наибольшую группу составили пациентки с CIN III ($n = 120 - 38,58 \%$), на 2 месте были пациентки с ДЗ ($n = 96 - 30,87 \%$) и на третьем месте были пациентки с CIN II ($n = 50 - 16,98 \%$).

Таблица 20 – Распределение пациенток по клиническим группам в соответствии с данными гистологии

Клинические группы, n = 311	Абсолютные цифры	% %
1 группа (CIN I)	31	9,97
2 группа (CIN II)	50	16,08
3 группа (CIN III)	120	38,58
4 группа (ДЗ):	96:	30,87
4А	10	10,41
4В	29	30,21
4С	57	59,38
5 группа (ЗНО):	14:	4,5
5А	10	71,43
5В	4	28,57

В клинических группах проведен анализ возраста пациенток (рисунок 10).

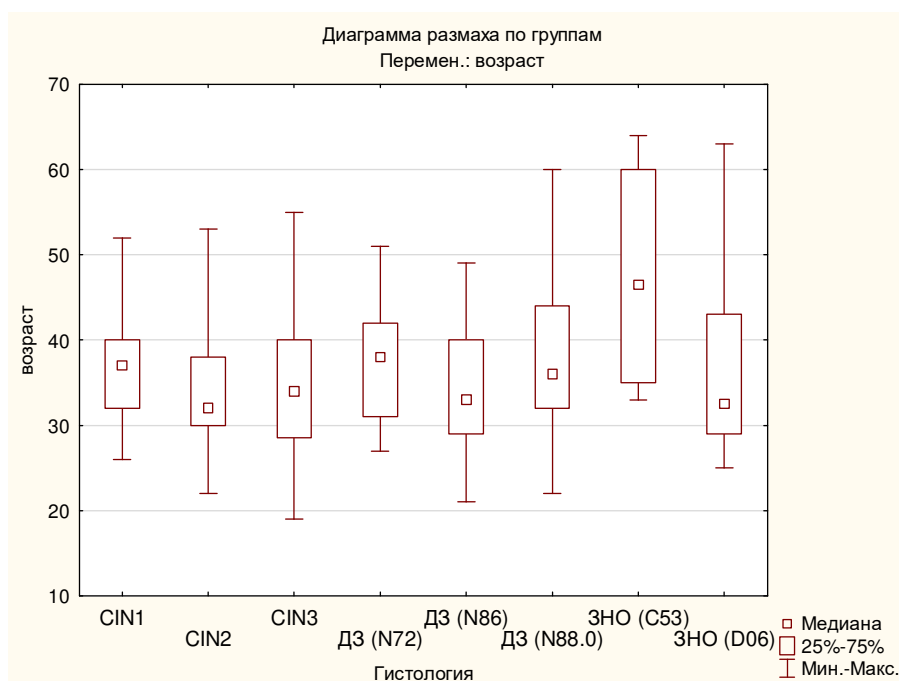


Рисунок 10 – Показатели среднего возраста у обследованных пациенток

В 1 группе возраст был $37,3 \pm 6,7$ лет; во 2-ой – $33,7 \pm 6,98$ года; в 3-ей группе – $34,4 \pm 7,4$ года; в 4А подгруппе – $37,3 \pm 7,6$ лет; в 4В подгруппе – $34,5 \pm 8,1$ года; в 4С подгруппе – $37,98 \pm 8,4$ лет; в 5А подгруппе – $47,5 \pm 14,9$ лет и в 5В подгруппе – $36,7 \pm 11,2$ лет. При этом средний возраст, как указано выше, составил $35,58 \pm 8,0$ годам. Статистически значимых отличий по

возрасту между всеми группами не было ($p > 0,05$). Однако обращает на себя внимание, что в 5В подгруппе (карцинома *in situ* шейки матки), средний возраст составил $36,7 \pm 11,2$ лет, при минимальном возрасте в этой группе 25 лет (рисунок 10), что указывает на рано возникающее неблагополучие в состоянии шейки матки, характерное для возраста ранней репродукции.

Изучение величины ИМТ показало, что самым высоким он был среди пациенток 3-ей ($25,27 \pm 6,61$ кг/м²) и 5-ой групп ($33,22 \pm 0,5$ кг/м²) (таблица 21 и рисунок 11).

Таблица 21 – ИМТ (кг/м²) в сравниваемых клинических группах

Показатель	1 группа, n = 31; M ± m, Me, min-max; [Q ₁ ;Q ₃]	2 группа, n = 50; M ± m, Me, min-max; [Q ₁ ;Q ₃]	3 группа, n = 120;M ± m, Me, min-max; [Q ₁ ;Q ₃]	4 группа, n = 96; M ± m, Me, min-max; [Q ₁ ;Q ₃]	5 группа, n = 14; M ± m, Me, min-max; [Q ₁ ;Q ₃]
Рост, см	$167,5 \pm 7,25$ 164,5 158,0–179,0 [162,0;172,0]	$162,92 \pm 5,38$ 164,5 153,0–171,0 [159,0;167,0]	$166,62 \pm 8,07$ 164,0 154,0–180,0 [162,0;172,0]	$165,1 \pm 6,1$ 163,0 157,0–175,0 [161,0;172,0]	$170,0 \pm 1,6$ 170,0 170,0–170,0 [170,0;170,0]
Вес, кг	$59,5 \pm 7,79$ 61,0 48,0–71,0 [53,0;64,0]	$58,42 \pm 10,94$ 56,5 44,0–79,0 [52,5;62,0]	$70,39 \pm 20,19$ 71,0 46,0–123,0 [55,0;80,0]	$62,16 \pm 12,29$ 59,8 45,0–83,0 [54,0;72,0]	$96,0 \pm 0,9$ 96,0 96,0–96,0 [96,0;96,0]
ИМТ, кг/м ²	$21,15 \pm 1,78$ 21,92 17,85–23,32 [19,97;22,31]	$22,08 \pm 4,46$ 20,55 16,16–31,25 [19,39;23,67]	$25,27 \pm 6,61$ 23,46 17,36–41,58 [20,70;27,73]	$22,77 \pm 4,08$ 22,97 16,94–29,76 [20,29;25,35]	$33,22 \pm 0,5$ 33,22 33,22–33,22 [33,22;33,22]

Как видно (таблица 21, рисунок 11), пациенткам рассматриваемой когорты присуща избыточная масса тела, что характерно для 2, 3, 4 и 5 групп и ожирение, которое было выявлено у пациенток 2, 3 и 5 групп. Таким образом, к имеющейся патологии шейки матки присоединяется наличие избыточной массы тела и ожирение, что неблагоприятно влияет на основное заболевание, так как и избыточная масса тела, и ожирение являются факторами риска развития рака шейки матки. Максимальный вес в 123 кг был у пациентки в 3 группе и 96 кг в 5 группе, как мы видим в группах с неблагоприятным прогнозом, соответственно с CIN III и со ЗНО.

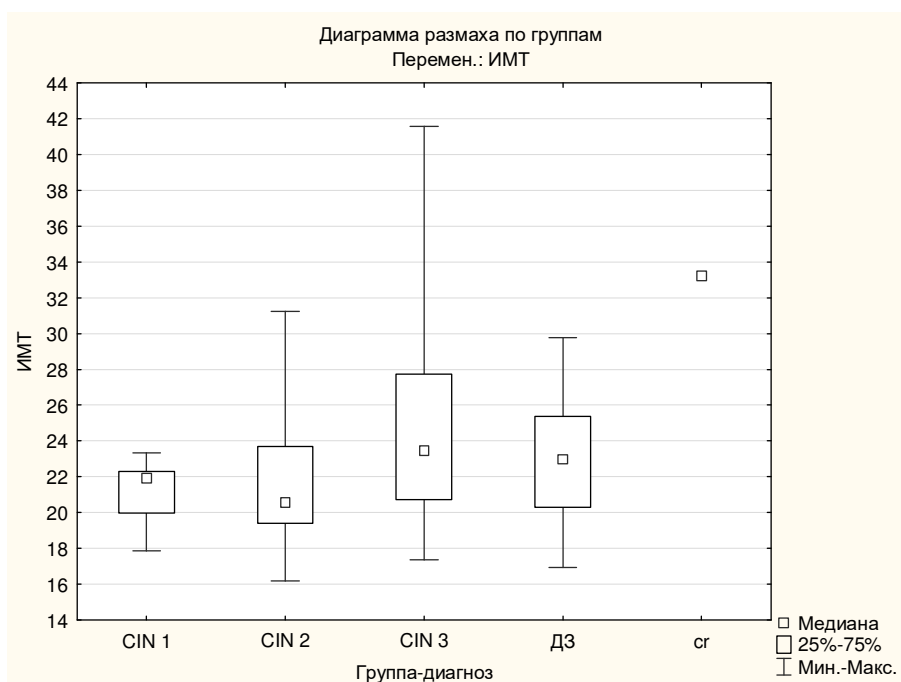


Рисунок 11 – Сравнение ИМТ (кг/м²) в клинических группах

Сексуальный дебют не имел отличий по возрасту: в 1 группе он составил $17,2 \pm 2,35$ года, Me = 16,5, а min в 15 лет; во 2 группе соответственно $36,7 \pm 11,2$ лет – Me = 18,0 – min 16 лет; в 3 группе с в $18,15 \pm 2,76$ лет – Me = 18,0 – min в 14 лет; 4 группа в $16,5 \pm 2,01$ лет – Me = 16,0 – min в 14 лет и 5 группа $16,0 \pm 0,1$ лет – Me = 16 и min 16 лет при отсутствии статистической разницы (рисунок 12).

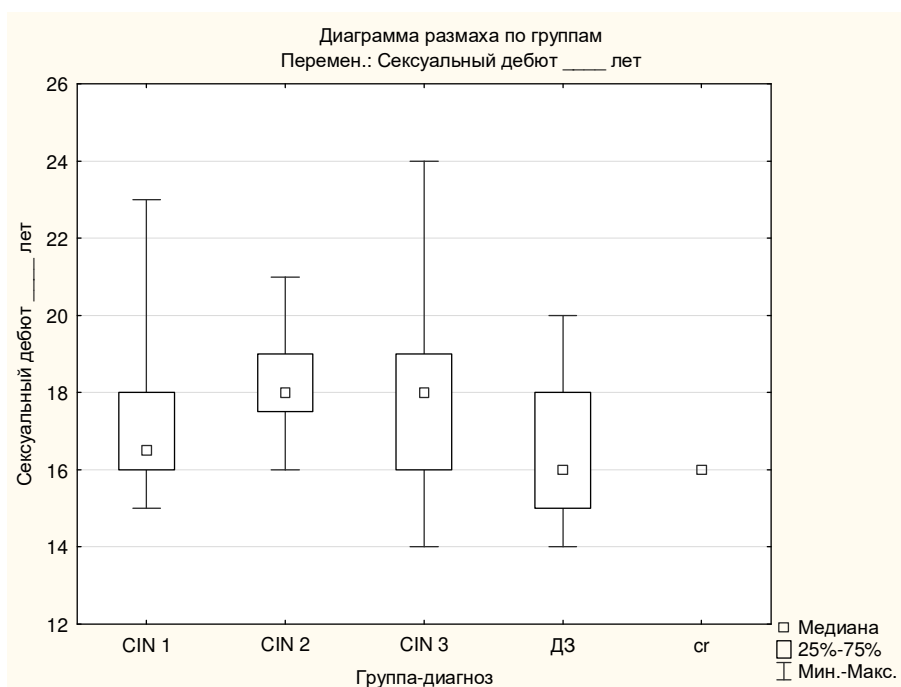


Рисунок 12 – Возраст (лет) сексуального дебюта в группах

Изучение репродуктивного анамнеза также не выявило статистической разницы в показателях, характеризующих МЦ, число беременностей и др. (таблица 22, рисунок 13).

Таблица 22 – Характеристика репродуктивной функции в группах

Показатель	1 группа, n = 31 M ± m	Группа n = 50 M ± m	Группа n = 120 M ± m	Группа n = 96 M ± m	Группа n = 14 M ± m
Менархе, лет	12,9 ± 1,29	13,17 ± 1,47	13,15 ± 2,12	12,8 ± 1,03	13,0 ± 0,01
Менструация по, дни	5,5 ± 1,9	5,5 ± 1,38	5,69 ± 0,95	5,1 ± 1,37	5,0 ± 0,01
МЦ, дни	29,2 ± 2,66	29,33 ± 2,87	27,31 ± 2,32	29,0 ± 2,67	30,0 ± 0,01
Беременности, абс	1,6 ± 1,84	0,58 ± 1,24	1,62 ± 1,26	2,2 ± 1,81	–

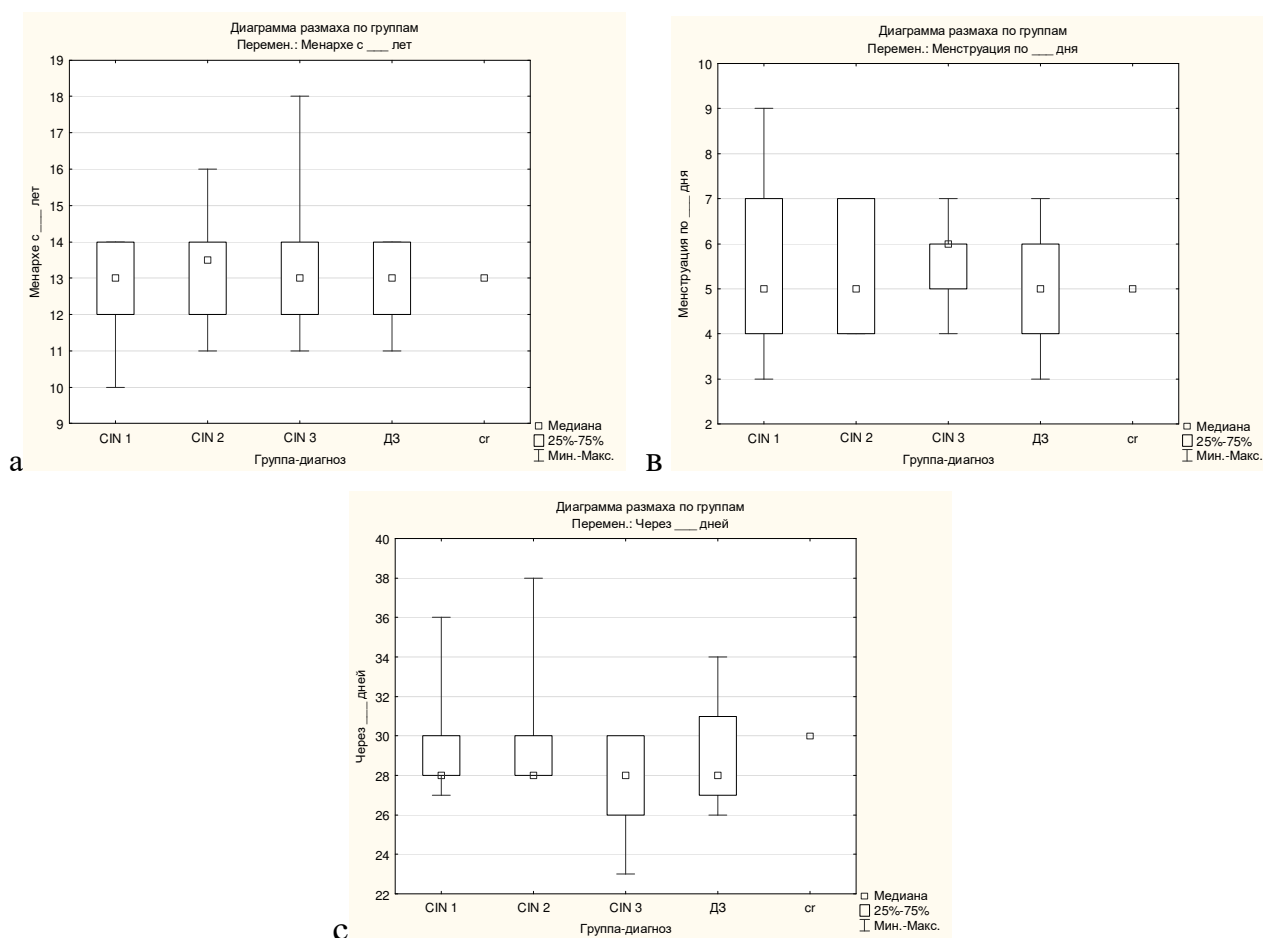


Рисунок 13 – Характеристика менструального цикла в группах: а – возраст менархе (лет); в – длительность менструации (дни); с – длительность МЦ (дни)

Для всех обследованных характерным был регулярный МЦ, болезненные менструации, не требующие использования обезболивающих препаратов,

которые среди всей когорты обследованных были у 19 (6,1 %) пациенток, обильные менструации у 9 (2,9 %).

Анализ сопутствующих заболеваний показал, что экстрагенитальная патология определялась во всех группах и соответствовала возрасту (таблица 23). Так заболевания ССС чаще были в 3 группе (32,5 %) при CIN III, эндокринопатии и заболевания опорно-двигательной системы чаще в 5 группе (ЗНО), соответственно по 14,3 %. Отличалась 5 группа и по частоте заболеваний нервной системы: 21,4 % против 2,1 % – 4,2 % в остальных четырех группах. Заболевания ЖКТ чаще были в 3 группе (9,2 %), а дыхательной системы во 2 группе (4,0 %). В целом, частота экстрагенитальной патологии не превышала 32 % и то, это касалось анализа заболеваний ССС, в группу которых входили, в том числе, и нейроциркуляторные дистонии, артериальная гипотония и в небольшом количестве артериальная гипертензия.

Таблица 23 – Частота соматической патологии в группах

Заболевания	Группы, n = 311				
	1, абс/%, n = 31	2, абс/%, n = 50	3, абс/%, n = 120	4, абс/%, n = 96	5, абс/%, n = 14
ССС	5/16,1	13/26,0	39/32,5	12/12,5	4/28,6
ЖКТ	2/6,5	4/8,0	11/9,2	7/7,3	1/7,1
Эндокринные	3/9,7	5/10,0	4/3,3	6/6,3	2/14,3
Дыхательной системы	1/3,2	2/4,0	1/0,8	–	–
Кожные	–	–	2/1,7	1/1,0	–
Опорно-двигательной системы	–	–	–	–	2/14,3
Нервной системы	1/3,2	3/6,0	5/4,2	2/2,1	3/21,4

Нами был проведен также анализ частоты имеющейся в анамнезе гинекологической патологии в группах (таблица 24). Во всех группах лидировал вагинит, который был у 183 (58,84 %) пациенток и чаще всего в 1 группе (67,7 %), БВ был у 176 (56,59 %) пациенток и наиболее часто в 5 группе (64,3 %) у пациенток со ЗНО, ВЗОМТ были у 156 (50,16 %) пациенток и также чаще в 5 группе (64,3 %). ВВК был у 106 (34,08 %)

пациенток, чаще при ЗНО в 5 группе (78,6 %). Таким образом, подтверждается выдвинутая нами гипотеза об увеличении частоты заболеваний влагалища, влияющих на его микробиоту, что соотносится с прогрессированием заболеваний шейки матки от ДЗ и CIN легкой степени до *c-r in situ*. ПВИ была у 73 (23,47 %) пациенток и чаще в 5 группе со ЗНО (55,6 %). Анализ анамнеза, показал, что заболевания шейки матки были у 86 (27,65 %) обследованных и чаще в 1 группе (у 19 – 61,3 %). Практически у половины пациенток 2 и 5 групп также были заболевания шейки матки: соответственно у 46,0 % и 42,9 %. Миома матки и эндометриоз чаще были в 5 группе: 14,3 % и 21,4 % соответственно, как и ДДМЖ, которая также чаще, чем в остальных группах, была в 5-ой у 21,4 %.

Таблица 24 – Частота гинекологической патологии в анамнезе

Заболевания	Группы, n = 311				
	1, абс/%, n = 31	2, абс/%, n = 50	3, абс/%, n = 120	4, абс/%, n = 96	5, абс/%, n = 14
ВЗОМТ	15/48,4	27/54,0	63/52,5	42/43,8	9/64,3
Вагиниты	21/67,7	32/64,0	71/59,2	51/53,1	8/57,1
БВ	19/61,3	31/62,0	69/57,5	48/50,0	9/64,3
ВВК	9/29,0	14/28,0	37/30,8	35/36,5	11/78,6
ПВИ в анамнезе	8/25,8	16/32,0	27/22,5	17/17,7	5/55,6
Заболевания шейки матки	19/61,3	23/46,0	21/17,5	17/17,7	6/42,9
Эндометриоз	6/19,4	9/18,0	23/19,2	15/15,6	3/21,4
Миома матки	3/9,7	5/10,0	4/3,3	6/6,3	2/14,3
СПЯ	1/3,2	2/4,0	1/0,8	–	–
ДДМЖ	1/3,2	2/4,0	7/5,8	3/3,1	3/21,4

Оказалось, что в анамнезе на фоне заболеваний шейки матки отмечается увеличение частоты эндометриоза, миомы матки, ДДМЖ. Анализ показал: в 1-ой группе все четыре патологии были у 1 пациентки (3,3 %), миомы + эндометриоз + заболеваний шейки матки у 3-х (9,7 %), заболеваний шейки матки + эндометриоз у 6 (19,4 %) и только заболевания шейки матки у 4 (12,9 %). Во 2-ой группе соответственно у 2-х (3,9 %) – 5-х (9,8 %) – 5-х (9,8 %) – 5-х (9,8 %). В 3 группе

сочетание всех четырех патологий выявлено у 2 пациенток (1,7 %), миома матки + эндометриоз + заболевания шейки матки у 4-х (3,3 %), заболевания шейки матки + эндометриоз у 14 (11,7 %) и только заболевания шейки матки у 7 (5,8 %). Соответственно в 4 группе у 2-х (2,1 %), у 4-х (4,2 %), у 8-ми (8,3 %), у 5-ти (5,2 %) пациенток. В 5 группе все четыре патологии были у 1 пациентки (7,1 %), миома матки + эндометриоз + заболевания шейки матки также у 1-ой (7,1 %), сочетание заболеваний шейки матки и эндометриоза у 3-х (21,4 %) и только заболевания шейки матки у 1-ой (7,1 %). Наиболее часто мы видим сочетание CIN и эндометриоза по данным анамнеза, что показано на рисунке 14.

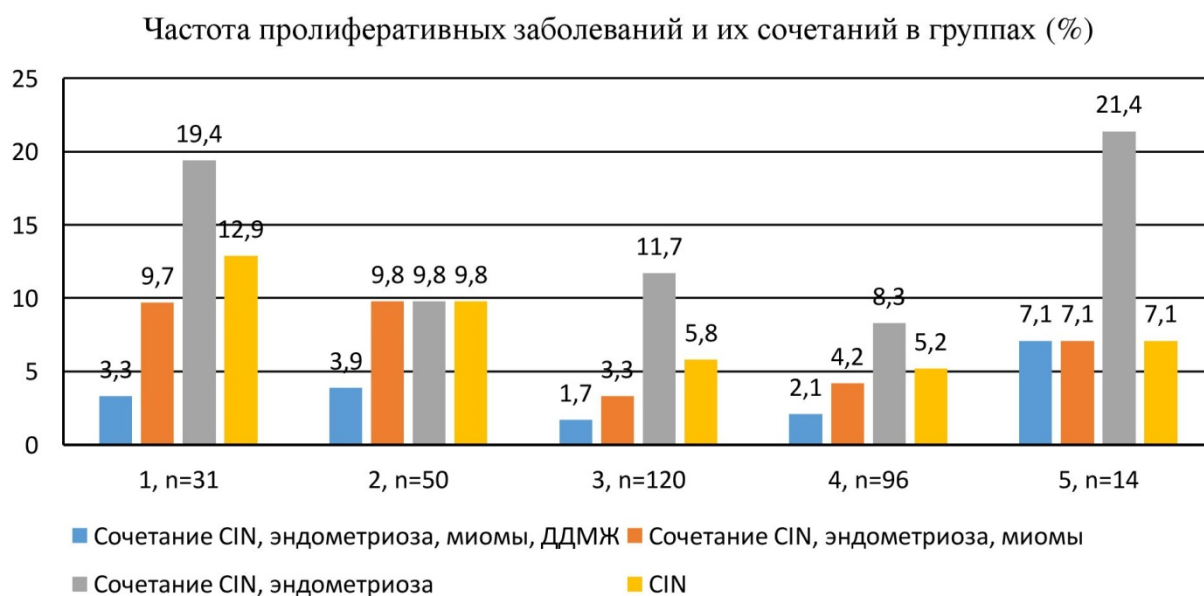


Рисунок 14 – Различные сочетания пролиферативных заболеваний в клинических группах

Во 2 и 5 группах выявлено практически одинаковое число пациенток, имеющих сочетание CIN, эндометриоза и миомы, а также только CIN. В 5 группе частота только CIN составила 7,1 %. Это ниже, чем в 1-ой (12,9 %) и 2-ой (9,8 %) группах, но выше, чем в 3-ей (5,8 %) и 4-ой (5,2 %) группах. Таким образом, чаще наблюдалось сочетание CIN и эндометриоза, что отличается от полученных нами ранее данных при ретроспективном анализе медицинской документации, где чаще было сочетание CIN и ДДМЖ. По-видимому, это связано с меньшей выборкой пациентов, которая в первом случае составила 1493 пациентки, а в анализируемой проспективно популяции 311 женщин.

Известно, что при пролиферативных заболеваниях основным действующим началом являются эндокринные нарушения. Это касается патогенеза эндометриоза, миомы матки и ДДМЖ. Что касается CIN, то патогенетической причиной развития является ВПЧ, что приводит к хаотичному делению клеток. Однако, этот процесс не может быть связан только с ВПЧ. Способствуют этому также экзогенные факторы: раннее начало половой жизни, частая смена половых партнеров, воспалительные процессы шейки матки, дисбиоз влагалища и др. При этом необходимо отметить, что определение p16 (p16INK4A) и Ki-67 по данным научной литературы показывает полное их отсутствие в здоровой ткани и повышение p16 более чем у 25 % клеток при диагностировании CIN I, CIN II/III. Аналогичная динамика была также выявлена при исследовании экспрессии Ki-67 [2, 190]. Определение p16 (p16INK4A) и Ki-67 было проведено и в нашем исследовании.

Не было отличий между группами при анализе репродуктивного анамнеза, в связи с чем дана характеристика группы в целом (n = 311): менархе наступила в $12,4 \pm 1,6$ лет; половая жизнь начата с $17,2 \pm 2,2$ лет; злоупотребляли алкоголем 117 (37,6 %) пациенток, курили 156 (50,2 %) обследованных. Беременностей было $2,7 \pm 1,5$; родов – $1,8 \pm 0,95$; аборт – $1,1 \pm 0,24$.

Пользователей контрацепции было 198 (63,7 %) пациенток, из их числа КОК принимали 38 (19,2 %) пациенток, барьерные методы использовали 42 (21,2 %) и ВМС с левоноргестрелом применяли 11 (5,6 %) пациенток, а прерванный половой акт 107 (54,0 %) обследованных. Использование прерванного полового акта у подавляющего большинства пациенток, никак не способствует профилактике ПВИ. При этом известно, что использование КОК снижает частоту рецидивов и первичных эпизодов БВ [158], что нашло подтверждение в другом исследовании [282]. В большом обзоре был сделан вывод о том, что гормональные контрацептивы влияют на вагинальный микробиом, снижая pH влагалищной жидкости и увеличивая популяцию лактобактерий [121]. Таким образом, низкие цифры использования гормональной контрацепции: КОК и ВМС (совместно 15,76 %), не улучшают состояние микробиома влагалища у пациенток с CIN.

5.2 Состояние микробиоты влагалища у пациенток клинических групп

Для определения состояния микробиоты влагалища использованы данные Фемофлор 16, что позволило оценить микробный пейзаж влагалищного отделяемого (таблица 25).

Таблица 25 – Состояние микробиоты влагалища (Фемофлор 16), n = 311

Показатель	$M \pm m$	Me	[Q ₁ ;Q ₃]
<i>Лактобактерии</i>	$2,7 \times 10^6 \pm 2,2 \times 10^5$	$1,2 \times 10^6$	[$1,29 \times 10^5$; $4,15 \times 10^6$]
<i>Enterobacterialis</i>	$7,3 \times 10^3 \pm 5,4 \times 10^3$	$8,0 \times 10^3$	[$5,4 \times 10^2$; $2,3 \times 10^4$]
<i>Gardnerella vaginalis+Prevotella bivia+Porphyromonas spp.</i>	$3,2 \times 10^5 \pm 2,7 \times 10^5$	$2,9 \times 10^6$	[$2,1 \times 10^4$; $3,4 \times 10^6$]
<i>Atopobium (Fannyhessea) vaginae</i>	$4,2 \times 10^5 \pm 6,3 \times 10^5$	$2,7 \times 10^4$	[$2,1 \times 10^4$; $3,5 \times 10^6$]
<i>Gardnerella vaginalis</i>	$8,2 \times 10^7 \pm 3,1 \times 10^8$	$5,8 \times 10^5$	[$2,1 \times 10^4$; $3,9 \times 10^7$]

Анализ данных, показал, что в повышенном количестве были выделены *Atopobium (Fannyhessea) vaginae* (10^5 КОЕ) и *Gardnerella vaginalis* (10^7 КОЕ), а также сочетание *Gardnerella vaginalis+Prevotella bivia+Porphyromonas spp.* (10^5 КОЕ), что указывает на наличие БВ, нарушающего микробиоту влагалища у пациенток с исходными CIN. Повышение патогенов произошло на фоне снижения уровня лактобактерий (10^6 КОЕ), что подтверждает нарушения влагалищной микробиоты. Клинически (с подтверждением критериями Амсея и Ньюджента) у 156 (50,2 %) пациенток выявлен БВ, потребовавший предварительного лечения в соответствии с клиническими рекомендациями [34].

При помощи Квант 21 были изучены типы ВПЧ, представленные группой вирусов: 16, 31, 18, 33 типами, а также встречались в небольшом количестве 6, 39, 45, 51, 52, 58, которые были объединены в «другие» типы (таблица 26).

Анализ данных таблицы 26 показал, что ВПЧ 16 типа чаще был в 5 группе (78,57 %) у пациенток со ЗНО, в 5А подгруппе он составил 27,27 % и в 5В подгруппе 72,73 %, что в очередной раз подчеркивает негативную роль ВПЧ

Таблица 26 – Наличие типов ВПЧ в группах исследования

Группа (n = 311)	Тип ВПЧ									
	16		31		18		33		другие	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
1, n = 31	6	19,35	1	3,23	3	9,68	4	12,9	11	35,48
2, n = 50	22	44,0	9	18,0	4	8,0	5	10,0	17	34,0
3, n = 120	68	56,67	20	16,67	7	5,83	18	15,0	46	38,33
4, n = 96	16	16,67	7	7,29	3	3,13	3	3,13	28	29,17
4А	5	31,25	1	14,29	1	33,33	–	–	5	17,86
4В	5	31,25	1	14,29	1	33,33	2	6,9	6	21,43
4С	6	37,5	5	71,42	1	33,33	1	1,75	17	60,71
5, n = 14	11	78,57	2	14,29	1	7,14	1	7,14	3	21,43
5А	3	27,27	–	–	–	–	–	–	1	33,33
5В	8	72,73	2	100,0	1	100,0	1	10,0	2	66,67

16 типа в развитии рака шейки матки. Высокими были показатели частоты выделения 16 типа ВПЧ как в 3 группе (CIN III) у 56,67 %, так и во 2-ой (CIN II) у 44,0 %. Всего 16 тип ВПЧ среди всех 311 пациенток был у 123 (39,55 %), то есть более, чем у трети обследованных. Часто определяли 31 тип, был у 39 (12,54 %) пациенток, его определяли во 2 группе (CIN II) у 9 (18,0 %), в 3 группе (CIN III) у 20 (16,67 %) и в 5 группе (ЗНО) у 2 (14,29 %) пациенток. На третьем месте были пациентки с ВПЧ 33 типа (всего у 31 – 9,97 %), который чаще всего был обнаружен в 3 группе (CIN III) у 18 (15,0 %), реже в 1-ой (CIN I) у 4 (12,9 %) и во 2-ой (CIN II) у 5 (10,0 %). На четвертом месте по частоте был 18 тип, который обнаружен у 18 (5,79 %) пациенток: наиболее часто встречался в 1 группе (CIN I) у 3 (9,68 %), во 2-ой (CIN II) был у 4 (8,0 %) и в 5 группе (ЗНО) у 1 (7,14 %). Объединенные «другие» типы ВПЧ чаще были в 3 группе (CIN III) у 46 (38,33 %), в 1 группе (CIN I) они были у 11 (35,48 %) и во 2 группе (CIN II) у 17 (34,0 %). Всего «другие» типы ВПЧ выявлены у 105 (33,76 %) пациенток. Необходимо отметить, что присутствие в группах типов ВПЧ, объединенных в «другие», в каждом случае не превышало 2–3 %.

Таким образом, по частоте типы ВПЧ встречались в следующем порядке: 16, 31, 33 и 18 типы, что согласуется с исследованиями Зуевой Т.П. и соавт. [45], в статье которых очередность типов ВПЧ на региональном уровне была следующей: 51 – 16 – 56 – 31 – 18. Как видим, за 12 лет произошли изменения,

но продолжили лидировать 16, 31 и 18 типы. Наличие ВПЧ влияет на картину кольпоскопии, результаты цитологии, в связи с чем нами было изучено соответствие данных кольпоскопии результатам цитологии.

5.3 Сопоставление результатов кольпоскопии и цитологии в клинических группах

Средний возраст пациенток, в зависимости от результатов кольпоскопии, был следующим: при АКК 1 ст. $37,8 \pm 7,93$ лет, АКК 2 ст. – $33,95 \pm 7,37$ года, ДКК – $41,33 \pm 10,21$ год, нормальная КК – $43,5 \pm 11,83$ года, АКК неспец. $35,75 \pm 11,0$ годам, значимая разница выявлена только между пациентками с АКК 1 ст. и АКК 2 ст. ($p = 0,001$) (рисунок 15).

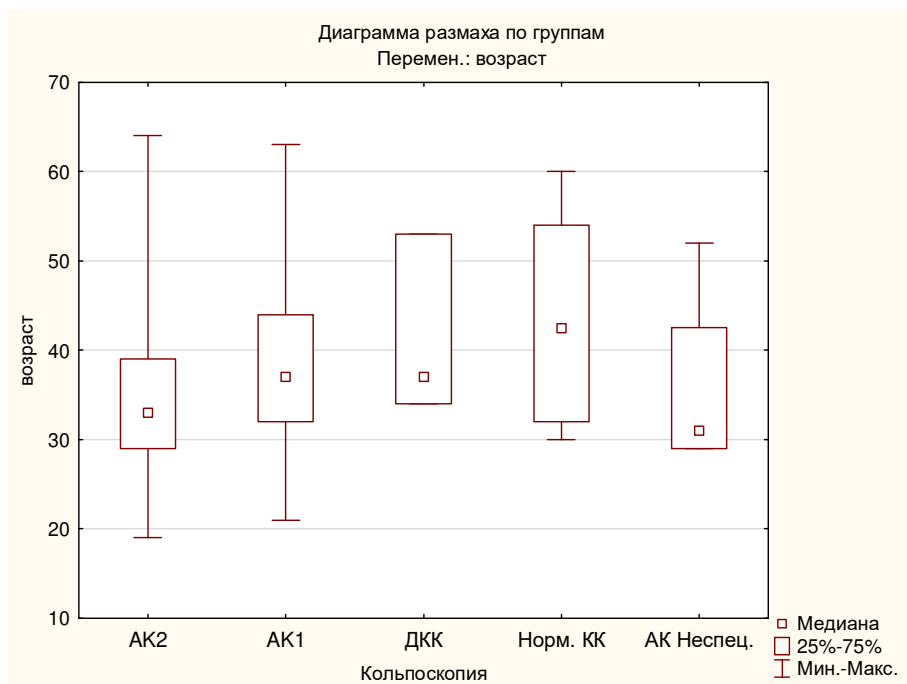


Рисунок 15 – Возраст в зависимости от кольпоскопической картины

Необходимо отметить, что АКК 2 ст. соответствовала раннему возрасту репродукции ($33,95 \pm 7,37$ года), что вновь заставляет нас ставить вопрос об объемах обследования при обращении пациенток по поводу жалоб на дисбиоз влагалища.

На серии рисунков показаны картины кольпоскопии при первичном осмотре пациенток с CIN I (рисунок 16), CIN II (рисунок 17), CIN III (рисунок 18), ДЗ шейки матки (рисунок 19) и ЗНО шейки матки (рисунок 20). Снимки (рисунки 16–20) сделаны во время проведения кольпоскопии, при увеличении $\times 7,5$.



Рисунок 16 – Пациентка К., 25 лет
с CIN I



Рисунок 17 – Пациентка Х., 41 год
с CIN II



Рисунок 18 – Пациентка Е., 36 лет
с CIN III



Рисунок 19 – Пациентка Л., 38 лет
с ДЗ шейки матки

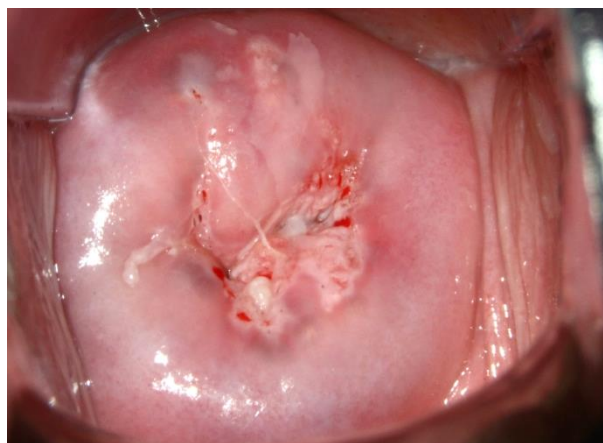


Рисунок 20 – Пациентка Н., 47 лет со ЗНО шейки матки

Сопоставление данных кольпоскопии и цитологии с выделенными типами ВПЧ в соответствии с полученными данными таблиц сопряженности, показало, что АКК 1 ст. было у 109 (35,05 %) пациенток и АКК 2 ст. у 189 (60,77 %). Для АКК 1 ст. чаще характерной была цитология NILM у 67/109 пациенток (61,47 %) и L-SIL у 24/109 пациенток (22,02 %). Для АКК 2 ст. H-SIL у 90/189 пациенток (47,62 %) и также цитология NILM у 51/189 пациенток (26,98 %). При этом H-SIL и ASC-US при АКК 1 ст. были соответственно у 11,93 % и у 4,59 %, а при АКК 2 ст. L-SIL и ASC-US соответственно у 16,4 % и у 3,7 %.

Так как уровень значимости p обоих критериев Хи-квадрат меньше, чем 0,05, остальные статистики (Фи, коэффициент сопряженности, Крамера) больше 0,25 то между категориальными показателями имеется умеренная статистически значимая взаимосвязь, которая проявляется в умеренном отличии (разнице) распределения частот по строкам таблицы ($p < 0,001$).

5.4 Результаты предварительной биопсии в зависимости от типа вируса папилломы человека, результатов цитологии и кольпоскопии

Предварительная биопсия была проведена у 210 (67,52 %) пациенток. По данным которой CIN I была у 41 пациентки, CIN II у 69, CIN III у 84, ДЗ у 15 и ЗНО у 1 пациентки и результаты сопоставили с типами ВПЧ (таблица 27).

Диагноз CIN I чаще сочетался с 18 типом (100 %) ВПЧ, с «другими» типами (36,59 %), с 16 типом (26,83 %) и 31 (2,44 %) при отсутствии 33 типа. Диагноз CIN II также чаще сочетался с 18 типом (91,3 %), 16-ым (43,48 %) и «другими» типами (37,68 %), реже были 31 тип (14,49 %) и 33 тип (13,04 %). Диагноз CIN III ассоциирован с ВПЧ 18 типа (90,48 %), 16 типа (54,76 %) и «другими» типами (32,14 %), а также 31-м (15,48 %) и 33-им (16,67 %). ДЗ в 100 % случаев ассоциировались с 18 типом ВПЧ, у 13,3 % пациенток с «другими» типами и у 6,67 % с 16 типом ВПЧ. ЗНО в 100 % были связаны с 16 типом ВПЧ

и в 100 % с «другими» типами ВПЧ. Лидерство 16 и 18 типов ВПЧ позволяет рекомендовать использование на территории Краснодарского края 4-х валентной вакцины, эффективной в отношении штаммов – 16, 18, 6 и 11.

Таблица 27 – Типы ВПЧ, соответствующие предварительной биопсии

Данные предварительной биопсии	Типы ВПЧ									
	16		31		18		33		другие	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
CIN I, n = 41	11	26,83	1	2,44	41	100	–	–	15	36,59
CIN II, n = 69	30	43,48	10	14,49	63	91,3	9	13,04	26	37,68
CIN III, n = 84	46	54,76	13	15,48	76	90,48	14	16,67	27	32,14
ДЗ, n = 15	1	6,67	–	–	15	100	–	–	2	13,3
ЗНО, n = 1	1	100	–	–	1	100	–	–	1	100

Диагнозы, полученные при предварительной биопсии, не совпадали с данными гистологии при эксцизии, при меньшем числе исследований.

Предварительный диагноз биопсии CIN I подтвердился у 7 (17,07 %), а у 3-х (7,32 %) диагностирована CIN II; у 6 (14,63 %) CIN III. Предварительный диагноз CIN I у 24 (58,54 %) оказался ДЗ, а у 1 (2,44 %) – ЗНО.

Диагноз CIN II подтвержден у 22 (31,88 %), CIN I в этой группе был у 10 (14,49 %), CIN III у 22 (31,88 %), ДЗ у 13 (18,84 %) и ЗНО у 2 (2,9 %) пациенток.

CIN III подтвердился у 56 (66,67 %) пациенток, CIN I определен у 3 (3,57 %) и CIN II у 7 (8,33 %) пациенток. ДЗ выявлены у 13 (15,48 %) и ЗНО у 5 (5,95 %).

В группе с ДЗ диагноз был подтвержден у 12 (80,0 %) пациенток, а у 1 (6,67 %) была выявлена CIN I и у 1 (6,7 %) CIN II. CIN III и ЗНО в группе с ДЗ отсутствовали. ЗНО предварительно были выявлены только у одной пациентки (7,14 %), а после получения гистологии эксцизионного материала у 14 обследованных. На рисунке 21 показано сравнение данных предварительной биопсии и результатов исследования эксцизионного материала.

Необходимо отметить, что в группах с CIN I и CIN II, число предварительных биопсий и число проведенных эксцизий совпало.

Таким образом, данные предварительного гистологического исследования в большинстве своем не совпадают с данными гистологического

исследования эксцизионного материала. На рисунке 21 нет исходных данных по ЗНО, так как предварительно оно было у 1 пациентки, а после получения гистологии эксцизии у 14-ти обследованных поставлен диагноз ЗНО. Предварительный диагноз CIN разной степени у 8 пациенток после получения анализа эксцизионного биоптата оказался ЗНО.

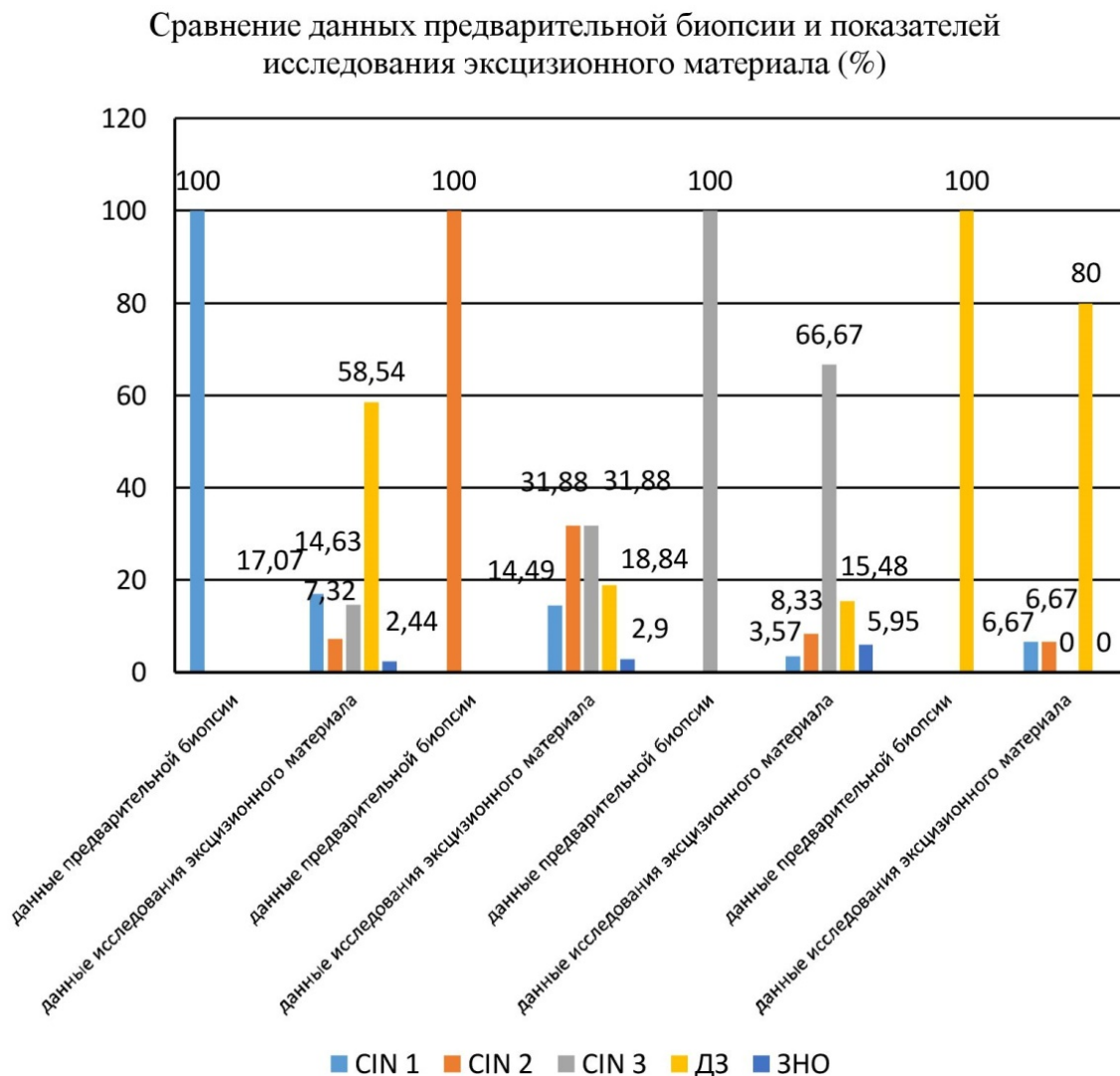


Рисунок 21 – Сравнение данных предварительной биопсии и результатов исследования эксцизионного материала

Таким образом, данные гистологического исследования предварительной биопсии не всегда совпадают с данными гистологического исследования материала, полученного после эксцизии, что подтверждает необходимость поиска наиболее важных характеристик патологических состояний шейки матки.

Нами проведено сравнение данных предварительной биопсии и цитологического исследования (таблица 28).

Таблица 28 – Сопоставление данных цитологического исследования и предварительной биопсии

Предварительная биопсия	Цитология											
	NILM		L-SIL		H-SIL		ASC-US		ASC-H		Нет	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
CIN I, n = 41	20	48,8	14	34,2	5	12,2	1	2,4	–	–	1	2,4
CIN II, n = 69	30	43,5	8	11,6	24	34,8	4	5,8	1	1,4	2	2,9
CIN III, n = 84	32	38,1	18	21,4	29	34,5	2	2,4	1	1,2	2	2,4
ДЗ, n = 15	10	66,7	2	13,3	2	13,3	–	–	–	–	1	6,7
ЗНО, n = 1	1	100	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Средний возраст пациенток, характерный для определенного цитологического диагноза (n = 210) не отличался: для пациенток с цитологией NILM он составил $35,38 \pm 8,08$ лет; с L-SIL – $34,47 \pm 7,26$ года; с H-SIL – $36,30 \pm 8,29$ лет; с ASC-US – $35,42 \pm 7,93$ лет и при отсутствии проведения цитологического исследования – $36,17 \pm 7,68$ лет ($p > 0,05$), при среднем показателе среди 211 пациенток $35,58 \pm 8,0$ лет. Анализ таблицы 28 показал, что только цитология не может быть принята как единственный метод диагностики CIN. Так, например, для ЗНО по данным предварительной биопсии, соответствовала цитологическая картина NILM, а для ДЗ у 13,3 % L-SIL и H-SIL. При CIN III у 38,1 % обследованных цитология была NILM, а у 21,4 % L-SIL. Мы видим несоответствие данных кольпоскопии и результатов цитологии, что нашло отражение в 3 главе, где мы анализировали ретроспективные данные медицинской документации, а также в опубликованной нами статье [27].

Нами проведено сравнение картин кольпоскопии и данных предварительной биопсии (рисунок 22). При предварительной биопсии с результатом CIN I АКК 1 ст. была выявлена у 28 (68,29 %), АКК 2 ст. у 12 (29,27 %), АКК неспец. у 1 (2,44 %) пациентки; при CIN II соответственно у 18 (26,09 %) – 49 (7,1 %) – 1 (1,45 %). Также при CIN II была у 1 (1,45 %) пациентки выявлена ДКК. Результат CIN III сочетался у 12 (14,29 %) с АКК 1; у 69 (82,14 %) с АКК 2, у 2-х (2,38 %) с АКК неспец. и у 1 (1,19 %) пациентки с

нормой. ДЗ были у 12 (80,0 %) пациенток с АКК 1 ст., у 3-х (20,0 %) с АКК 2 ст., ЗНО у 1 (100 %) пациентки сочетались с нормальной КК.

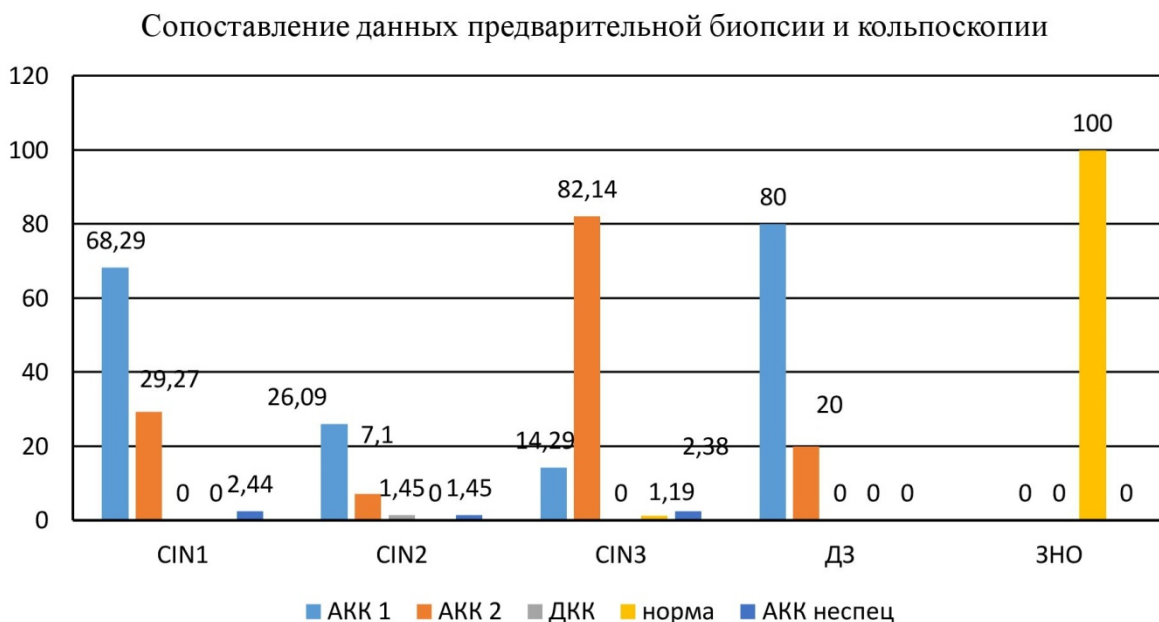


Рисунок 22 – Соответствие кольпоскопических картин и данных предварительной биопсии

Для ДЗ в 80,0 % была характерна АКК 1 ст., а у 20,0 % – АКК 2 ст., при предварительной биопсии CIN III – у 1,19 % визуализировалась норма, а у 2,38 % – АКК неспецифическая. Таким образом, сравнение только данных кольпоскопии, цитологии, наличия различных типов ВПЧ с данными предварительной биопсии не дает объективного результата.

Полученные результаты были рассмотрены с точки зрения определения зон трансформации.

У пациенток с зоной трансформации (ЗТ) 1 типа выполнено 37 эксцизий, а предварительная биопсия среди них была у 29 (78,38 %). Подтверждены данные были у 18/29 (62,07 %). Из 37 пациенток после эксцизии CIN I была у 3 (8,11 %), CIN II у 6 (16,22 %) и CIN III у 24 (64,86 %) пациенток. У 3-х были ДЗ (8,11 %) и у 1-ой (2,70 %) ЗНО.

При зоне трансформации 2 типа выполнено 112 эксцизий, а предварительная биопсия была у 89 (79,46 %) пациенток. Сравнение результатов предварительной биопсии и эксцизии, подтвердило диагноз у 40 (44,94 %) женщин. Из 112 пациенток CIN I была у 11 (9,82 %), CIN II

у 32-х (28,57 %) и CIN III у 56 (50,00 %) пациенток. У 10-ти были ДЗ (8,93 %) и у 3-х (2,68 %) ЗНО.

При зоне трансформации 3 типа выполнено 162 эксцизии при предварительной биопсии у 92 (56,79 %) пациенток. Сравнение подтвердило диагноз у 39 (42,39 %) женщин. Из 162 пациенток CIN I была у 29 (17,90 %), CIN II у 27 (16,67 %) и CIN III у 63 (38,89 %) пациенток. У 32-х были ДЗ (19,75 %) и у 11-ти (6,79 %) ЗНО.

Таким образом, нами показано, что информативность биопсии (согласованность с окончательным диагнозом) при ЗТ 1 типа подтверждена у 62,07 % обследованных, при ЗТ 2 типа у 44,94 % и при ЗТ 3 типа у 42,39 %.

Для ЗТ 1 типа характерно, что окончательный диагноз у 31,03 % (каждой третьей) был лучше предварительного, а у 6,90 % отмечено утяжеление процесса. Для ЗТ 2 ухудшение отмечено у 20,22 % и для ЗТ 3 типа у 23,91 %, что говорит о рисках недооценки тяжести процесса при биопсии в сложных зонах. При этом уменьшение степени поражения при ЗТ 2 типа было у 34,83 % и при ЗТ 3 типа у 33,70 %.

Таким образом, чем менее доступна зона трансформации для биопсии, тем ниже информативность предварительной биопсии и тем чаще встречается недооценка тяжести CIN. При этом доля тяжёлых поражений среди всех случаев при ЗТ 1 типа выше, чем при ЗТ 2 и 3 типа. Это подчёркивает важность учёта типа ЗТ при планировании диагностики и выборе тактики лечения, что подразумевает для ЗТ 2 и 3 типа проведение эксцизии/конизации для повышения точности диагностики.

5.5 Сравнение кольпоскопии, цитологии и гистологии эксцизионного материала у пациенток с ВПЧ

Сравнение результатов гистологии эксцизионного материала с данными кольпоскопии показано в таблице 29.

Таблица 29 – Сравнение результатов гистологии эксцизионного материала биоптата шейки матки и кольпоскопической картины

Гистология эксцизионного материала	Результаты кольпоскопии									
	АКК 1 ст.		АКК 2 ст.		ДКК		норма		АКК неспец.	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Группа 1, n = 31	20	64,52	9	29,03	1	3,23	1	3,23	–	–
Группа 2, n = 50	17	34,0	33	66,0	–	–	–	–	–	–
Группа 3, n = 120	15	12,5	101	84,17	–	–	1	0,83	3	2,5
Группа 4, n = 96	55	57,29	34	35,42	2	2,08	4	4,17	1	1,04
Группа 5, n = 14	2	14,29	12	85,71	–	–	–	–	–	–

Анализ данных гистологии эксцизионного материала при ДЗ шейки матки только у 4,17 % показал нормальную кольпоскопическую картину, АКК 1 ст. была определена у 57,29 % и АКК 2 ст. – у 35,42 %. При ЗНО для 14,29 % характерна была АКК 1 ст.

Нами проанализированы результаты полученной цитологии и данные гистологии эксцизионного материала в 5 группах (таблица 30). Анализ показал, что, ЗНО могут быть представлены цитологией NILM у 21,43 % или L-SIL у 14,29 %. Не проводилась цитология у 7,14 %. И наоборот, ДЗ могут быть интерпретированы как ASC-H у 1,04 %; как ASC-US у 4,17 % и H-SIL у 12,5 %. При этом отсутствовала цитология у 7,14 % пациенток при ЗНО, что ставит вопрос о поиске взаимосвязи между методами диагностики.

Таблица 30 – Сравнение данных цитологического исследования и результатов гистологии эксцизионного материала биопсии шейки матки

Данные цитологии	Гистология в группах (n = 311)									
	Группа 1, n = 31		Группа 2, n = 50		Группа 3, n = 120		Группа 4, n = 96		Группа 5, n = 14	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
NILM	18	58,07	17	34,0	28	23,33	56	58,33	3	21,43
L-SIL	6	19,35	11	22,0	18	15,0	20	20,83	2	14,29
H-SIL	6	19,35	18	36,0	67	55,83	12	12,5	7	50,0
ASC-US	1	3,23	3	6,0	4	3,34	4	4,17	–	–
ASC-H	–	–	1	2,0	1	0,83	1	1,04	1	7,14
Нет	–	–	–	–	2	1,67	3	3,13	1	7,14

Проведено исследование соответствия кольпоскопии типам ВПЧ (таблица 31). При АКК 1 ст. чаще выделяли «другие» типы ВПЧ (12,54 %), при АКК 2 ст. чаще 16 тип (32,15 %), при ДКК в 1 случае выделены «другие» типы ВПЧ (0,32 %); нормальная кольпоскопическая картина ассоциировалась с «другими» типами у 9,65 % и АКК неспец. с 16 типом (9,65 %).

Таблица 31 – Соответствие типам ВПЧ кольпоскопических картин

Тип ВПЧ, n = 311	Результаты кольпоскопии									
	АКК 1		АКК 2		ДКК		норма		АКК несп	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
16 тип	18	5,79	100	32,15	–	–	2	6,43	3	9,65
31 тип	8	2,57	30	9,65	–	–	1	0,32	–	–
33 тип	6	1,93	25	8,04	–	–	–	–	–	–
18 тип	5	1,61	12	3,86	–	–	–	–	1	0,32
Другие типы	39	12,54	62	19,94	1	0,32	3	9,65	–	–

Определение ранговых корреляций Спирмена показало, что между предварительной биопсией и гистологией имеется слабая взаимосвязь ($r = 0,203$), как и между гистологией и выделенным 33 типом ВПЧ ($r = -0,113$). Также слабая взаимосвязь выявлена между результатами цитологии и выделенным 16 типом ВПЧ ($r = 0,222$), а вот между результатами цитологии и кольпоскопией связь была умеренная отрицательная ($r = -0,332$). Слабые связи обнаружены между 31 типом ВПЧ и 16 типом ($r = -0,165$), а также между 31 типом ВПЧ и данными кольпоскопии ($r = 0,124$). Также слабые связи были обнаружены между выделенными 33 и 16 типами ВПЧ ($r = 0,114$), ВПЧ 33 типа и кольпоскопией ($r = -0,139$). Между 16 типом ВПЧ и кольпоскопией обнаружена умеренная взаимосвязь ($r = 0,324$), а с другими ВПЧ слабая ($r = 0,184$).

Таким образом, нами обнаружена умеренная связь только между данными кольпоскопии и ВПЧ 16 типа ($r = 0,324$), а также данными кольпоскопии и результатами цитологии ($r = -0,332$).

5.6 Маркеры экспрессии Ki-67 и p16/INK4a при различной патологии шейки матки

Из 311 пациенток, обследованных проспективно методом простой выборки отобрано 133 (42,8 %), которым дополнительно определяли маркеры экспрессии Ki-67 и p16/INK4a. Всех пациенток по результатам гистологии разделили на группы: группа А состояла из 6 (4,51 %) пациенток с CIN I; группа В из 14-ти (10,53 %) с CIN II; группа С из 81-ой (60,9 %) с CIN III; группа D из 10 (7,52 %) пациенток со ЗНО шейки матки и группа Е из 22 (16,54 %) пациенток с ДЗ шейки матки.

Проведены исследования, включающие изучение выделенных типов ВПЧ, данных цитологии и вариантов картин кольпоскопии (таблица 32).

Таблица 32 – Характеристика пациенток групп исследования

Показатель	Группы				
	A, n = 6 абс/%	B, n = 14 абс/%	C, n = 81 абс/%	D, n = 10 абс/%	E, n = 22 абс/%
ВПЧ «+»	5/83,33	13/92,86	81/100,0	10/100,0	17/77,27
ВПЧ «-»	1/16,67	1/7,14	–	–	5/22,73
NILM	4/66,67	4/28,57	20/24,69	1/0,1	11/50,0
L-SIL	2/33,33	3/21,43	12/14,81	2/20,0	2/9,09
H-SIL	–	4/28,57	45/55,56	5/50,0	7/31,82
ASC-US	–	2/14,29	2/2,47	–	–
ASC-H	–	1/7,14	1/1,23	1/0,1	1/4,55
АКК 1	3/50,0	3/21,43	7/8,64	–	6/27,27
АКК 2	2/33,33	11/78,57	73/90,12	10/100,0	14/63,64
КК норма	1/16,67	–	–	–	2/9,09
КК неспецифическая	–	–	1/1,23	–	–
Дисбиоз	1/16,7	6/42,85	67/82,71	9/90,0	3/13,63
Нормобиота	5/83,3	57,14	17,28	1/10,0	19/77,27

Не проведена цитология в группе С у 1,23 %, в группе D у одной (0,1 %) и в группе Е также у одной (4,55 %) пациентки. Анализ таблицы 32 показал, что в

подавляющем большинстве при конизации/эксцизии шейки матки тест на ВПЧ был положительным от 77,27 % в группе Е с ДЗ шейки матки до 83,33 % в группе А с CIN I и до 92,86 % в группе В с CIN II. В группе С с CIN III и в группе D с ЗНО типирование на ВПЧ в 100 % дало положительный результат

Таким образом, частота выявления различных типов ВПЧ увеличивается по мере прогрессирования заболевания, а при CIN III и ЗНО составляет 100 %.

Анализ цитологии показал, что если в группе А (CIN I) была в основном цитология NILM (66,67 %) и L-SIL (33,33 %), то в группе В (CIN II) цитология NILM (28,57 %) и H-SIL (28,57 %), L-SIL (21,43 %), а у 14,29 % были ASC-US и у 7,14 % – ASC-H.

В группе С (CIN III) и группе D (ЗНО) H-SIL было соответственно у 55,56 % и 50,0 %, L-SIL соответственно у 14,81 % и 20,0 %. Таким образом, тяжелая дисплазия и ЗНО у половины обследованных представлены H-SIL. При этом L-SIL была соответственно у каждой 6-той и 5-той пациентки. ASC-H были во всех группах (кроме группы А), хотя и в небольшом количестве – по 1 пациентке. ASC-US были в группах В и С – по 2 пациентки.

Нормальная кольпоскопическая картина (норма) была выявлена только в группе А (CIN I) и в группе Е (ДЗ), соответственно у 16,67 % и у 9,09 %. АКК 1 ст. чаще была у пациенток группы А (CIN I) – 50,0 %. В группах В и Е АКК 1 ст. была у 21,43 % и у 27,27 % соответственно. Реже АКК 1 ст. была в группе С (у 8,64 %), а в группе D (ЗНО) отсутствовала. АКК 2 ст. чаще была в группе D (ЗНО) у 100,0 % обследованных, в группе С (CIN III) у 90,12 % и в группе В (CIN II) у 78,57 %. Необходимо отметить, что в группе Е с ДЗ шейки матки, АКК 2 ст. была диагностирована у 63,64 %. Самый низкий показатель частоты АКК 2 ст. (33,33 %) был в группе А (CIN I). АКК неспец. была только у одной (1,23 %) пациентки в группе С (CIN III). Таким образом, мы видим, что только гистология позволяет точно установить диагноз, при этом прослеживается высокая степень совпадения с положительным типированием на наличие ВПЧ.

Заслуживает внимание состояние микробиоты влагалища: отмечено нарастание частоты его дисбиоза по мере прогрессирования CIN: при CIN I

дисбиоз составил 16,7 %; при CIN II – 42,85 %; при CIN III – 82,71 % и при ЗНО – 90,0 %. Таким образом, тяжесть CIN коррелирует с частотой дисбиотических состояний во влагалище, что приводит к персистированию дисбиоза, являющегося фоном для развития CIN.

Мы определили, что в группе А (CIN I) уровень экспрессии p16INK4a у 3-х (50,0 %) пациенток был в диапазоне 26-50 % и у 3-х (50,0 %) в диапазоне 0–2,0 %. Выявлена ядерно-цитоплазматическая экспрессия p16INK4a низкого уровня: медиана экспрессии p16INK4a составляла 28,5 % (при среднем значении 20,7 %), минимальный уровень экспрессии равнялся 0, максимальный – 33 %. Определение Ki-67 в группе А показало, что у 3-х (50,0 %) пациенток уровень пролиферации находился в диапазоне 26–50 % и у 3-х (50,0 %) в диапазоне 3–25 %. Группа А характеризуется низким уровнем пролиферации: медиана уровня экспрессии Ki-67 составила 27,5 % (среднее значение 28,5 %) при минимальном уровне 21 % и максимальном – 40 %.

Для группы В (CIN II) характерен умеренный уровень пролиферации: медиана уровня экспрессии Ki-67 составила 60 % (среднее значение 60,5 %), минимальное значение 40 %, максимальное – 85 %. Нами обнаружена ядерно-цитоплазматическая экспрессия p16INK4a умеренного уровня: медиана экспрессии p16INK4a составила 66 % (среднее значение 62,8 %), при минимальном уровне экспрессии 33 % и максимальном – 66 %.

В группе С (CIN III) выявлен высокий уровень пролиферации: медиана уровня экспрессии Ki-67 составила 80 % (среднее значение 75,5 %), минимальное значение 3 % и максимальное значение 95 %. Определена ядерно-цитоплазматическая экспрессия p16INK4a умеренного уровня: медиана экспрессии p16INK4a составила 100 % (среднее значение 87,11 %), при минимальном уровне экспрессии 0 % и максимальном – 100 %.

Для группы D (ЗНО) был характерен высокий уровень пролиферации: медиана уровня экспрессии Ki-67 составила 89 % (среднее значение 86,9 %), минимальное значение 71 %, максимальное – 92 %. Ядерно-цитоплазматическая экспрессия p16INK4a была умеренного уровня: медиана экспрессии p16INK4a составила 100 % (среднее значение 100 %), что было у всех 10 пациенток (100 %).

Анализ состояния маркеров экспрессии в группе E (Д3) показал, что имеется низкий уровень пролиферации: медиана уровня экспрессии Ki-67 составила 28,5 % (среднее значение 26,77 %), минимальное значение 0 %, а наибольшее – 62 %. При этом ядерно-цитоплазматическая экспрессия p16INK4a была низкого уровня: медиана экспрессии p16INK4a составила 0 % (среднее значение 1,59 %), при минимальном уровне экспрессии 0 % и максимальном – 33 %.

Полученные результаты представлены на рисунках 23 и 24.

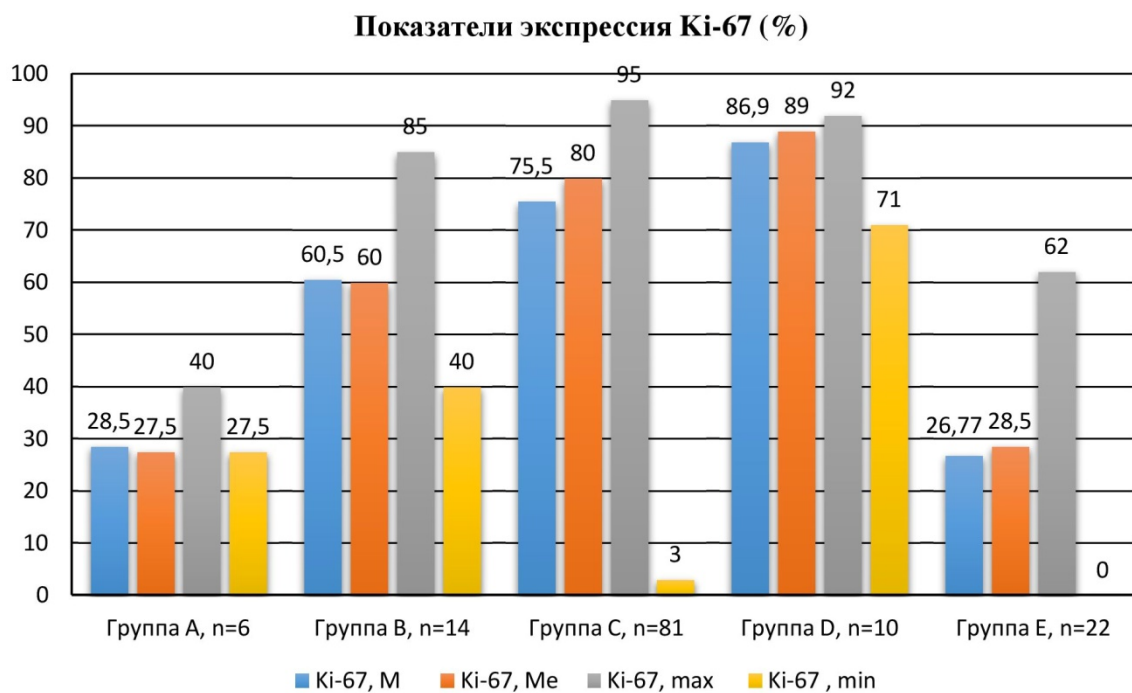


Рисунок 23 – Экспрессия Ki-67 по группам

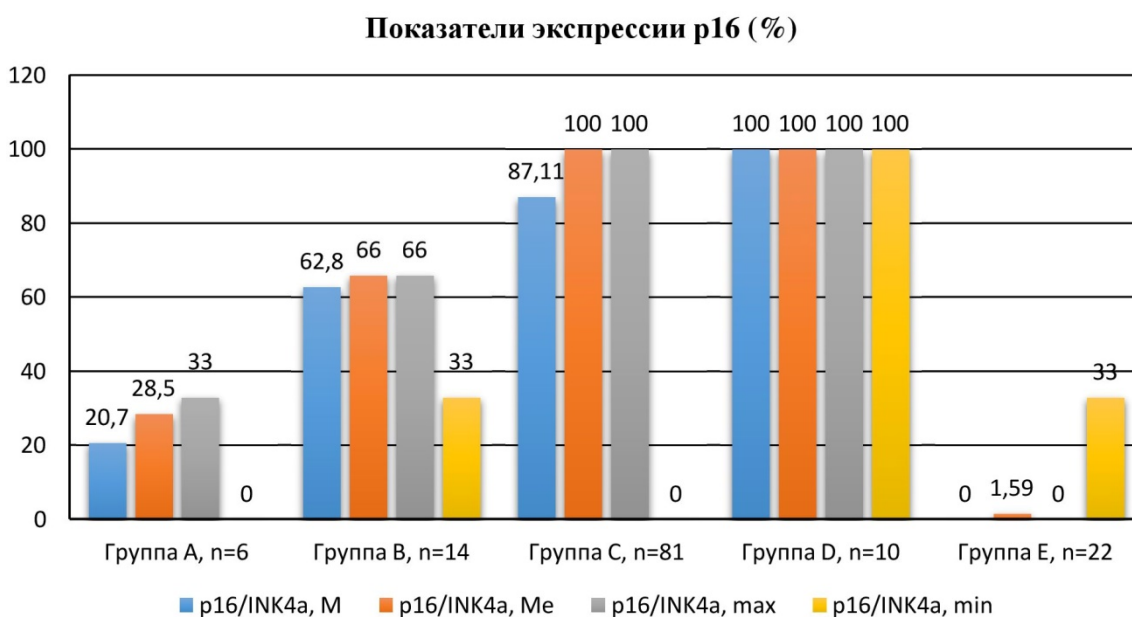


Рисунок 24 – Экспрессия p16INK4a по группам

Таким образом, высокий уровень пролиферации выявлен среди пациенток со ЗНО – максимальная экспрессия, а также в группе с CIN III. У пациенток с CIN II была умеренная пролиферация, а в группах с CIN I и с ДЗ низкий уровень пролиферации (рисунок 23). Что касается p16/INK4a, то в группе А ядерно-плазматическая экспрессия была низкого уровня, в группах В, С и D – умеренного уровня (рисунок 24). Проведенный анализ показал, что исследование экспрессии маркеров Ki-67 и p16/INK4a является значимым и информативным методом при диагностике CIN, позволяющем проводить дифференциальный диагноз.

5.7 Влияние микронутриентов на микробиоту влагалища и CIN

В соответствии с дизайном, сравнили группы: основную I группу составили пациентки с CIN I; CIN II; CIN III; ДЗ и C-r in situ (n = 92) и контрольную II группу – здоровые пациентки (n = 23). Изучены уровни ИМТ, общий и репродуктивный анамнез, в основной I группе оценены картины кольпоскопии и результаты цитологии. В основной I и контрольной II группах проведено типирование на ВПЧ и оценено состояние микробиоты влагалища. В обеих группах определены витамины (D₃, B₉, A, C, E) и микроэлементы (селен, цинк), а также железо и ферритин, глюкоза натощак для исключения нарушений углеводного обмена.

Возраст пациенток в основной I группе составил $32,6 \pm 8,1$ года, при Me = 30,0 лет, max – 52 года и min – 21 год, [Q₁;Q₃] = [27,0;37,0]. Значимых статистических различий в возрасте между подгруппами в соответствии с данными гистологии не было (p > 0,05), что показано на рисунке 25.

В контрольной II группе возраст был $31,4 \pm 7,8$ года, при Me = 30,0, max – 45 лет и min – 20 лет, [27,0;38,0]. Значимые отличия между основной I и контрольной II группами отсутствовали (p = 0,067).

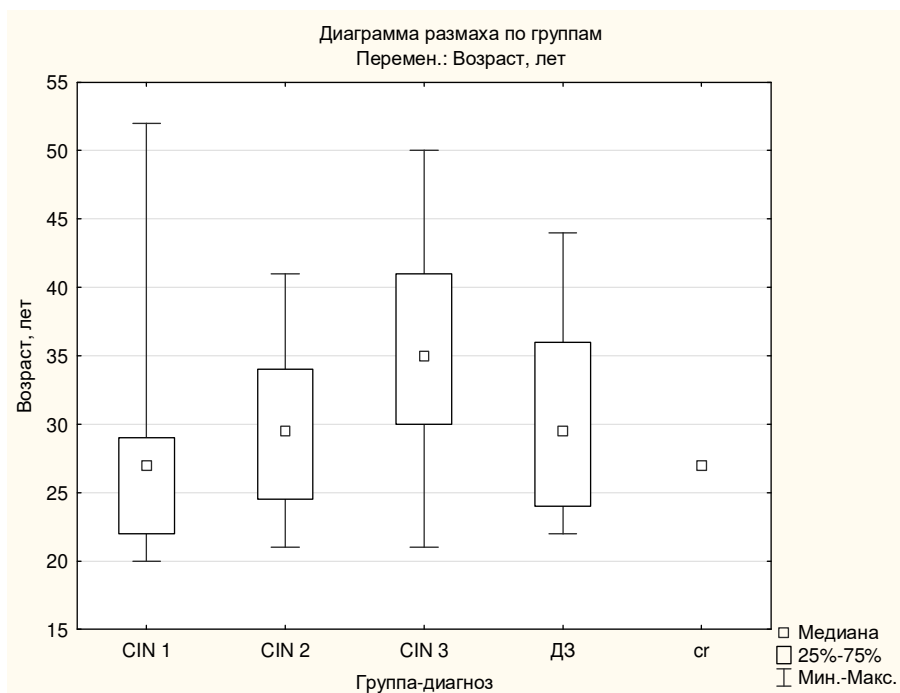


Рисунок 25 – Возраст пациенток в клинических группах

Мы изучили показатели роста, веса и рассчитали ИМТ для обеих групп и сравнили их друг с другом (таблица 33).

Таблица 33 – Сравнение роста, веса и ИМТ между основной I и контрольной II группами

Показатель	Основная I группа, n = 92; M ± m, Me, [Q1;Q3]	Контрольная II группа, n = 23; M ± m, Me, [Q1;Q3]	p
Рост, м	1,65 ± 0,63 1,64 [1,61;1,68]	1,66 ± 1,2 1,65 [1,6-1,68]	0,964
Вес, кг	64,65 ± 16,28 60,0 [55,0;75,0]	62,1 ± 9,8 59,0 [55,0;69,0]	0,493
ИМТ, кг/м ²	23,71 ± 5,36 22,77 [20,0;26,29]	22,7 ± 4,35 21,18 [20,0;25,1]	0,436

В обеих группах были пациентки с дефицитом веса, а в основной I-ой и с морбидным ожирением. В контрольной II группе была только избыточная масса тела у пациенток. Несмотря на это, статистическая разница в величине ИМТ отсутствовала ($p > 0,05$).

В таблице 34 приведены результаты анализа репродуктивной функции между основной I и контрольной II группами.

Таблица 34 – Сравнение репродуктивного анамнеза между основной I и контрольной II группами

Показатель	Основная I группа, n = 92; M ± m, Me, [Q ₁ ;Q ₃]	Контрольная II группа, n = 23; M ± m, Me, , [Q ₁ ;Q ₃]	p
Менархе, лет	13,08 ± 1,61 13,0 [12,0;14,0]	12,8 ± 1,54 12,0 [12,0;13,0]	0,492
Менструация, дни	5,46 ± 1,3 5,0 [4,0;7,0]	5,3 ± 1,2 5,0 [5,0;6,0]	0,623
МЦ, дни	28,49 ± 2,75 28,0 [28,0;30,0]	28,7 ± 2,13 28,0 [28,0;28,0]	0,749
ПЖ, лет	17,78 ± 2,37 18,0 [16,0;18,0]	19,2 ± 1,75 18,0 [18,0;19,0]	0,013
Беременности всего, абс	1,57 ± 1,64 1,0 [0;3,0]	1,6 ± 1,43 1,0 [0;2,0]	0,941
Роды, абс	1,03 ± 1,07 1,0 [0;2,0]	1,04 ± 1,02 1,0 [0;2,0]	0,971
В т.ч. КС, абс	0,08 ± 0,28 0 [0;0]	–	0,614
Артифициальные аборты, абс	0,46 ± 0,93 0 [0;1,0]	0,38 ± 0,87 0 [0;1,0]	0,732
Самоаборты / замершие беременности, абс	0,08 ± 0,28 0 [0;0]	–	0,614

В основной I группе менархе начались в $13,08 \pm 1,61$ лет и в контрольной II группе в $12,8 \pm 1,54$ лет ($p = 0,492$), длительность менструации была соответственно $5,46 \pm 1,3$ дней и $5,3 \pm 1,2$ дней ($p = 0,623$), а длительность МЦ

соответственно $28,49 \pm 2,75$ дней и $28,7 \pm 2,13$ дней ($p = 0,749$). Как мы видим, статистическая разница отсутствует. Качественные характеристики отличались: в основной I группе болезненные менструации были у 34 (37,0 %) и в контрольной II-ой у 1 (4,3 %), $p = 0,008$. Обильные менструации в основной I группе были у 32 (34,8 %) и в контрольной II группе у 3 (13,0 %), $p = 0,042$; регулярные менструации были у 80 (87,0 %) пациенток из основной I группы и у 23 (100,0 %) из контрольной II группы, $p = 0,195$. Таким образом, выявлены значимые отличия в частоте болезненных ($p = 0,008$) и обильных менструаций ($p = 0,042$), которые чаще были в основной I группе.

Отсутствовали отличия в числе беременностей ($p = 0,941$), родов ($p = 0,971$), искусственных абортов ($p = 0,732$), самопроизвольных и замерших беременностей ($p = 0,614$). А что касается начала половой жизни (ПЖ), то выявлена значимая разница: в основной I группе начало ПЖ было в $17,78 \pm 2,37$ лет, $Me = 18,0$ лет, min в 14,0 лет и в контрольной II группе соответственно в $19,2 \pm 1,75$ лет – 18,0 лет и min 17,0 лет ($p = 0,013$).

Мы сравнили частоту перенесенных детских инфекций между группами с учетом острых респираторно-вирусных инфекций (ОРВИ), перенесенных в детстве и в период пубертата (таблица 35).

Таблица 35 – Частота перенесенных детских инфекций

Показатель	Основная I группа, n = 92 абс/%	Контрольная II группа, n = 23 абс/%	p
Корь	4/4,3	1/4,3	1,00
Коревая краснуха	18/19,6	2/8,7	0,051
Ветряная оспа	68/73,9	12/52,2	0,072
ОРВИ частые	42/45,7	1/4,3	< 0,001
ОРВИ в пубертате	28/30,4	1/4,3	< 0,001

Статистически значимая разница выявлена между показателями частоты заболеваемости ОРВИ в пубертате ($p < 0,001$), которые в основной I группе были у 30,4 % (28 пациенток) и в контрольной II группе только у 1 (4,3 %) пациентки, что влияет на адаптационные механизмы.

Анализ социального статуса пациенток показан в таблица 36.

Таблица 36 – Социальный статус пациенток обеих групп

Показатель	Основная I группа, n = 92; абс/%	Контрольная II группа, n = 23; абс/%	p
Высшее образование	58/63,0	18/78,3	0,199
Служащие	60/65,2	21/91,4	0,019
Рабочие	24/26,1	–	0,007
Домохозяйки	8/8,7	2/8,7	1,00

Как видно из таблицы 36, имеется значимая разница служащих: в основной I группе их было больше – 60 (65,2 %), чем в контрольной II группе – 21 (91,4 %), $p = 0,019$. Только в основной I группе были рабочие – 24 (26,1 %), $p = 0,007$ и работа была связана у 2 (2,2 %) пациенток с биоотходами, у 4-х (4,3 %) с неприятными запахами на работе и у 2-х (2,2 %) с шумом на рабочем месте, у 2-х (2,2 %) были перепады температур на рабочем месте.

Нами был изучен контрацептивный анамнез в группах (таблица 37).

Таблица 37 – Контрацептивный анамнез пациенток обеих групп

Показатель	Основная I группа, n = 92 абс/%	Контрольная II группа, n = 23 абс/%	p
Контрацепция	70/76,1	20/87,0	0,288
В т.ч. гормональная	24/26,1	15/65,2	0,002
Барьерные методы контрацепции	52/56,5	8/34,8	0,089

Выявлена значимая разница между группами в использовании гормональных методов контрацепции: в основной I группе таких пациенток было 24 (26,1 %) и в контрольной II группе 15 (65,2 %), $p = 0,002$. Всего использовали контрацепцию 76,1 % в основной I группе и 87,0 % в контрольной II группе ($p = 0,288$), соответственно барьерные методы 56,5 % и 34,8 % ($p = 0,089$).

Отягощающими факторами развития CIN являются стрессы, курение и число половых партнеров (таблица 38).

Таблица 38 – Факторы, отягощающие заболевания шейки матки

Факторы риска	Основная I группа, n = 92 абс/%	Контрольная II группа, n = 23 абс/%	p
Курят	38/41,3	2/8,7	0,006
Число половых партнеров более 3 в год	6/6,5	–	0,211
Более 6-ти в течение жизни	22/23,9	–	0,011
Постоянный стресс	46/50,0	3/13,0	0,003

Анализ данных таблицы 38 показал, что имеется статистически значимая разница в числе курящих, которых было больше в основной I группе: 38 (41,3 %) против 2 (8,7 %) в контрольной II группе ($p = 0,006$). Отличия выявлены в числе половых партнеров: в основной I группе более 6-ти в течение жизни было у 22 (23,9 %) пациенток и в контрольной II группе таких не было ($p = 0,011$). Пациентки из основной I группы чаще испытывали стресс (46–50,0 %) против 3-х (13,0 %) в контрольной II группе ($p = 0,003$).

Среди экстрагенитальной патологии в основной I группе чаще была миопия у 34 (37,0 %) пациенток, в контрольной II группе у 3-х (13,0 %), при $p = 0,038$. Затем были ИМВП: в основной I группе у 32 (34,8 %) и в контрольной II-ой у 2 (8,7 %) пациенток ($p = 0,020$). Аллергия не отличалась между группами: в основной I группе была у 28 (30,4 %) и в контрольной II-ой у 5 (21,7 %), $p = 0,446$. Частота остальной экстрагенитальной патологии также не имела статистических отличий (таблица 39).

Необходимо указать, что у 30 (32,6 %) пациенток основной I группы имелся отягощенный наследственный анамнез по сахарному диабету (СД) среди родственников первой линии, при отсутствии таких пациенток в контрольной II группе.

Из числа гинекологической патологии (таблица 40) в основной I группе в анамнезе на первом месте были цервициты у 58 (63,0 %), которые в контрольной II группе были у 3 (13,0 %), при $p < 0,001$. Затем шли вагиниты соответственно у 42 (45,7 %) и у 1 (4,3 %), $p = 0,001$. В основной I группе в

Таблица 39 – Сравнение частоты экстрагенитальной патологии между группами

Заболевания	Основная I группа, n = 92; абс/%	Контрольная II группа, n = 23; абс/%	p
ИМВП	32/34,8	2/8,7	0,02
ЖКТ	16/17,4	2/8,7	0,333
ССС	20/21,7	3/13,0	0,383
Нервной системы	12/13,0	1/4,3	0,258
Миопия	34/37,0	3/13,0	0,038
Артериальная гипертензия	10/10,9	1/4,3	0,359
Дыхательной системы	14/15,2	3/13,0	0,551
Кожи	10/10,9	1/4,3	0,359
Аллергия	28/30,4	5/21,7	0,446
Опорно-двигательного аппарата	8/8,7	–	0,145

Таблица 40 – Гинекологическая патология в группах

Заболевания	Основная I группа, n = 92; абс/%	Контрольная II группа, n = 23; абс/%	p
Миома матки	12/13,0	1/4,3	0,258
НМЦ	18/19,6	1/4,3	0,088
Эндометриоз	8/8,7	1/4,3	0,506
СПЯ	6/6,5	–	0,211
ДДМЖ	16/17,4	3/13,0	0,637
Вагиниты	42/45,7	1/4,3	0,001
Цервициты	58/63,0	3/13,0	< 0,001
БВ	62/67,4	2/8,7	< 0,001
ВВК	36/39,1	2/8,7	0,009
ВЗОМТ	24/26,1	–	0,007

цервициты были у 86 (93,5 %) пациенток и вагиниты у 54 (58,7 %), при отсутствии данной патологии в анамнезе в контрольной II группе ($p < 0,001$). БВ был у 62 (67,4 %) пациенток в основной I группе, который у 26/62 (41,9 %) обострялся более двух раз в год, а в контрольной II группе БВ был только у 2 (8,7 %) пациенток ($p < 0,001$). ВЗОМТ были в анамнезе у 24 (26,1 %) пациенток в основной I группе и отсутствовали в контрольной II группе ($p = 0,007$). Выявлены статистически значимые отличия в частоте ВВК:

в основной I группе он был у 36 (39,1 %) пациенток и в контрольной II группе у 2 (8,7 %), $p = 0,009$. Между остальными заболеваниями репродуктивной системы отличий между группами не выявлено ($p > 0,05$).

В анамнезе диагноз цервикальная интраэпителиальная неоплазия и рак шейки матки был у 74 (80,4 %) пациенток из основной I группы (таблица 41).

Таблица 41 – Частота CIN и рака среди обследованных пациенток основной I группы в анамнезе ($n = 92$)

Степень CIN	Абсолютные	% %
CIN I	20	21,74
CIN II	24	26,09
CIN III	28	30,43
C-r in situ	2	2,2

На серии рисунков 26–30 показаны состояния шейки матки, которые характерны для CIN всех степеней тяжести, доброкачественных заболеваний и злокачественного процесса, ассоциированные с различными типами выделенного ВПЧ.

Отмечена значимая связь между гистологическим диагнозом и подгруппами CIN I основной I группы ($p < 0,001$), CIN II основной I группы ($p < 0,001$), CIN III основной I группы ($p < 0,001$). Отсутствовала связь между подгруппой с с-г основной I группы и данными гистологии ($p = 0,628$).

На вопрос пациенткам: беспокоит ли ПВИ на коже, других органах, только шесть (6,5 %) пациенток из основной I группы дали положительный ответ. Лишь в 2 случаях (2,2 %) было указано на наличие ПВИ у полового партнера при опросе пациенток из основной I группы, в контрольной II группе все ответы были отрицательными.

Из 92 пациенток основной I группы предварительная биопсия была у 70 (76,09 %), эксцизия у 60 (65,22 %). При предварительной биопсии диагнозы распределились следующим образом: у 18-ти (19,57 %) результат N87.0 (CIN I); у 20 (21,74 %) – N87.1 (CIN II); у 18 (19,57 %) – N87.2 (CIN III); у 10-ти (10,87 %) – N88.0 (другие невоспалительные заболевания шейки матки – лейкоплакия);

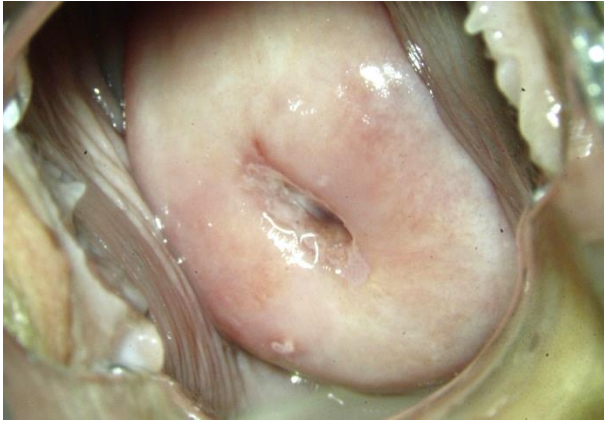


Рисунок 26 – CIN I степени,
ВПЧ 16 тип

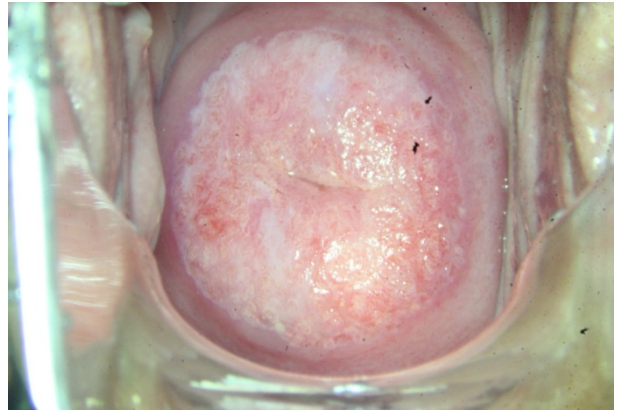


Рисунок 27 – CIN II степени,
ВПЧ 16 тип



Рисунок 28 – CIN III степени,
ВПЧ 18, 33 тип



Рисунок 29 – Доброкачественные
заболевания, ВПЧ 33 тип

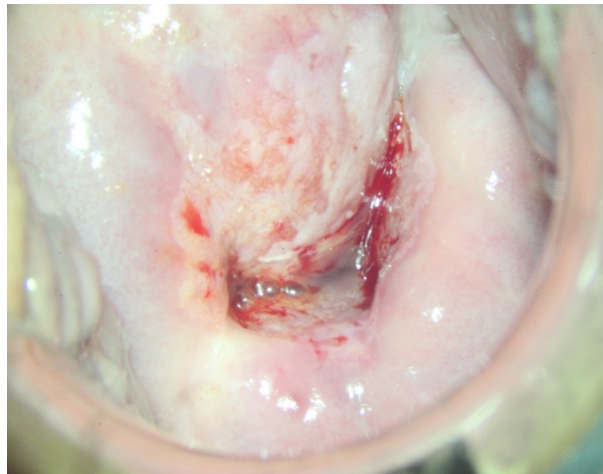


Рисунок 30 – Злокачественные новообразования, ВПЧ 16 тип

у 4 (4,35 %) – N72 (воспалительные заболевания шейки матки – цервицит). При эксцизии у 4 (4,35 %) диагноз был N87.0 (CIN I); у 16 (17,39 %) – N87.1 (CIN II);

у 18 (19,57 %) – N87.2 (CIN III); у 14 (15,22 %) – N88.0 (другие невоспалительные заболевания – лейкоплакия шейки матки); у 4 (5,4 %) (эрозия шейки матки); у 2 (2,2 %) – C53 (рак шейки матки).

На рисунке 31 представлено сравнение гистологического исследования данных предварительной биопсии и эксцизионного материала у пациенток основной I группы, которое показало, что несомненно именно исследование эксцизионного материала повышает степень диагностики заболеваний шейки матки.

На рисунке 31 показано, что число диагнозов CIN I стало после проведения эксцизии меньше на 15,22 % и уменьшилось число диагнозов CIN II на 4,35 %, а число диагнозов CIN III не изменилось.

При этом увеличилось число диагностированных невоспалительных заболеваний шейки матки (лейкоплакия), а также диагностированы после изучения результатов эксцизии, такие состояния, как эрозия шейки матки и рак шейки матки.

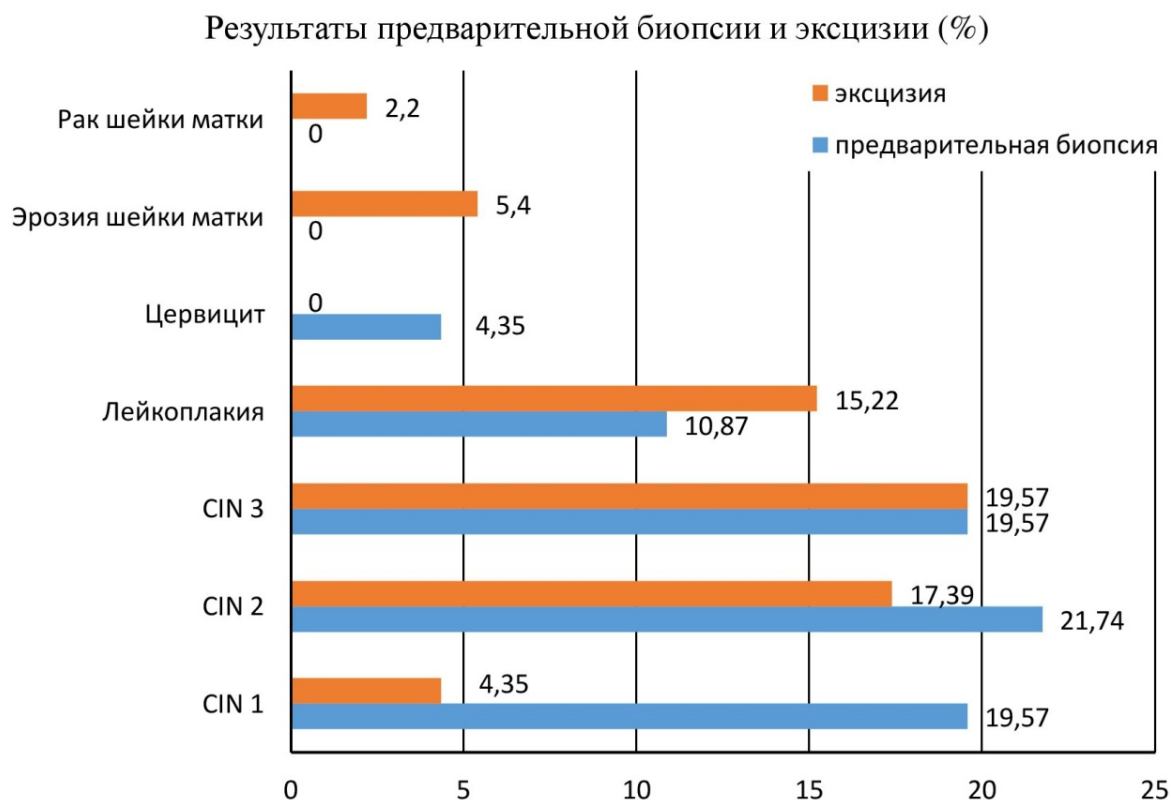


Рисунок 31 – Сравнение результатов предварительной биопсии шейки матки и эксцизии

Мы сравнили результаты цитологии и кольпоскопии в основной I группе (рисунок 32): АКК 1 ст. была у 52 (56,52 %) пациенток; АКК 2 ст. у 38 (41,3 %) и ДКК у 2 (2,2 %) пациенток. Результаты цитологии показали, что у 48 (52,17 %) было NILM, у 16 (17,39 %) – L-SIL, у 26 (28,26 %) – H-SIL и у 2 (2,18 %) – ASC-US.

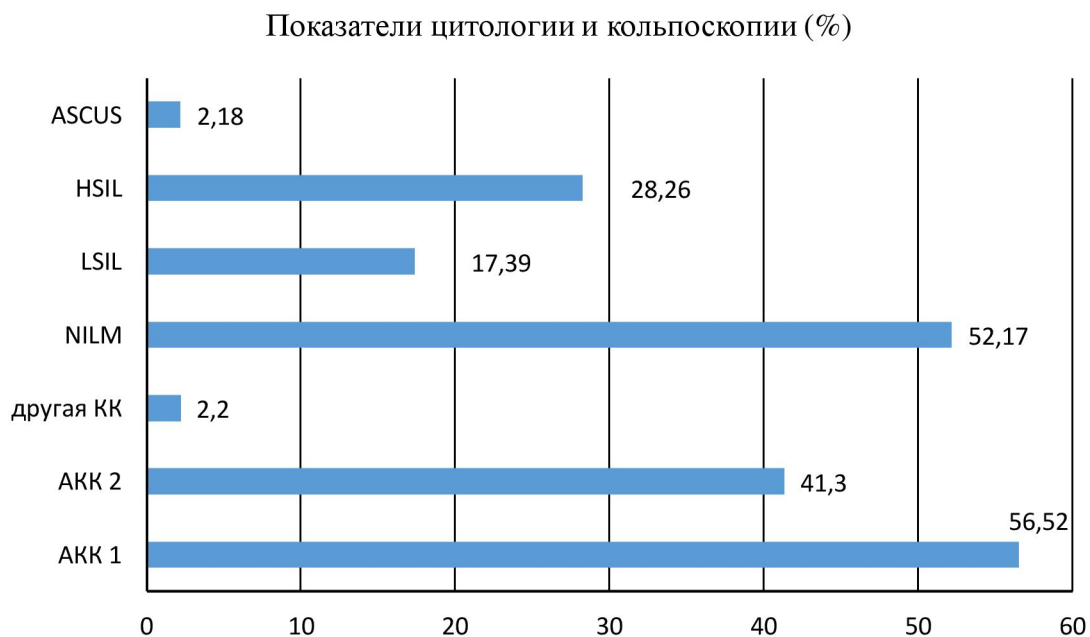


Рисунок 32 – Показатели цитологии и картины кольпоскопии

Как видно на рисунке 32, АКК 1 ст. и цитология NILM встречаются практически в одинаковом проценте случаев 56,52 % и 52,17 % соответственно, что совершенно не говорит о том, что это были одни и те же пациентки. При этом HSIL выявлена практически у трети пациенток (28,26 %). Реже встречается LSIL – у 17,39 % и на них приходятся АКК 2 ст. и ДКК, а также АКК 1 ст..

Проведено типирование ВПЧ в обеих группах, в контрольной II группе у всех был отрицательный результат. Данные типирования ВПЧ в основной I группе представлены в таблице 42.

При обследовании на 21 тип вирусов (Квант 21) было определено 18 типов (85,7 %), которые были в основной I группе. Чаще это были 16 (30,43 %) тип, 31 (13,04 %) и 44 (13,4 %) типы. Однако необходимо отметить, что 6 тип был обнаружен у 10,87 % и 73 тип у 8,7 %, как и 35 тип также у 8,7 %. Выявлен 39 тип у 6,52 % и 59 тип также у 6,52 %, а также и

18 тип у 4 (4,35 %). Некоторые пациентки имели не один тип вируса, а два (10 – 21,74 %) и даже три типа (3 – 6,52 %) ВПЧ.

Таблица 42 – Типы ВПЧ, выявленные у пациенток основной I группы (n = 92)

Тип ВПЧ	Абсолютные	% %
6 тип	10	10,87
16 тип	28	30,43
18 тип	4	4,35
31 тип	12	13,04
33 тип	2	2,2
35 тип	8	8,7
39 тип	6	6,52
44 тип	12	13,04
51 тип	4	4,35
52 тип	4	4,35
53 тип	2	2,2
56 тип	6	6,52
58 тип	4	4,35
59 тип	6	6,52
66 тип	4	4,35
68 тип	2	2,2
73 тип	8	8,7
82 тип	2	2,2

Получив данную описательную картину, а также имея предварительные данные о сочетании ВПЧ и дисбиоза влагалища, мы оценили состояние влагалищного биотопа при помощи Фемофлор 16: в контрольной II группе у 23 (100,0 %) был нормоценоз, данные пациенток из основной I группы представлены в таблице 43.

Таблица 43 – Результаты обследования микробиоты влагалища (n = 92)

Состояние микробиоты	Абсолютные	% %
Абсолютный нормоценоз	36	39,13
Условный нормоценоз	30	32,61
Умеренный аэробный дисбиоз	6	6,52
Умеренный анаэробный дисбиоз	14	15,22
Выраженный анаэробный дисбиоз	6	6,52

В обеих группах проведено исследование исходного статуса лактобактерий в зависимости от типа микробного сообщества (TMC – community state types – CST) [282]. Полученные исходные данные в основной I и контрольной II группах показаны в таблице 44.

Таблица 44 – Число пациенток с различными типами лактобактерий в основной I и контрольной II группах

Лактобактерии	Основная I группа, n = 92 абс/%	Контрольная II группа, n = 23 абс/%	p
<i>L. crispatus</i>	12/13,0	10/43,5	0,005
<i>L. gasseri</i>	18/19,6	12/52,2	0,006
<i>L. iners</i>	64/69,6	6/26,1	0,001
<i>L. jensenii</i>	38/41,4	2/8,7	0,005

Анализ данных таблицы 44 показал, что в основной I группе преобладает число пациенток с *L. iners* – 64 (69,6 %), что соответствует CST III, а в контрольной II группе преобладают пациентки с *L. gasseri*, которая выявлена у 12 (52,2 %) пациенток, что соответствует CST II. При этом нами выявлены статистически значимые отличия между группами в количестве пациенток с *L. crispatus*, которые в основной I группе составили 13,0 % (12 пациенток) и в контрольной II группе 43,5 % (10 пациенток), при $p = 0,005$. Также статистически значимо отличалось число пациенток с *L. gasseri* соответственно 19,6 % (18 пациенток) и 52,2 % (12 пациенток), при $p = 0,006$. Статистически значимо ниже в контрольной II группе было число пациенток с *L. iners* – 26,1 % (6 пациенток) против 69,6 % (64 пациентки) в основной I группе, при $p = 0,001$. Также нами отмечена статистически значимая разница в числе пациенток с *L. jensenii*, частота наличия которых в основной I группе составила 41,4 % (38 пациенток) и в контрольной II группе 8,7 % (2 пациентки), при $p = 0,005$.

Согласно данным Фемофлор 16, количество лактобактерий в основной I группе было снижено и в среднем составляло $2,7 \times 10^4 \pm 2,2 \times 10^4$, при $Me = 1,2 \times 10^4 \pm 2,1 \times 10^3$, квартили – $[1,47 \times 10^4; 4,35 \times 10^5]$, а связь между проявлениями дисбиоза и группами, отсутствовала.

Получив полиморфную картину микробиоты влагалища, учитывая научные исследования, посвященные роли микронутриентов в развитии патологии влагалища и шейки матки, проведено определение микронутриентного статуса (таблица 45). Выбор перечисленных в таблице 45 витаминов и микроэлементов был определен на основании имеющихся исследований в научной практике, которые показали, что БВ приводит к дисбалансу микробиоты влагалища, вирулентности бактерий, образованию биопленок [175]. Имеется связь между нарушениями микробиоты влагалища и наличием ВПЧ, а при увеличении числа различных микроорганизмов во влагалище возрастает степень интраэпителиального поражения шейки матки, что часто связано с БВ [92, 110]. Известно, что витамины В₉, А, Е и С, уровень железа снижают риски развития БВ [91, 227]. Низкий уровень витамина D₃ способен приводить к развитию БВ [184].

Таблица 45 – Микронутриенты в основной I группе

Показатель	M ± m	Me	Min	Max	Q ₁ , Q ₃ [25 %;75 %]
Витамин В ₉ , нмоль/л	18,12 ± 9,92	16,09	5,39	48,88	[19,49;23,68]
Витамин А, мкг/мл	0,45 ± 0,16	0,41	0,19	0,9	[0,35;0,51]
Витамин Е, мкг/мл	10,36 ± 3,87	10,3	4,98	18,3	[7,32;12,8]
Витамин С, мкг/мл	9,6 ± 3,98	8,5	3,9	17,2	[6,5;12,9]
Витамин D ₃ , нг/мл	34,29 ± 14,01	33,33	14,72	78,91	[22,65;39,67]
Железо, мкмоль/л	14,66 ± 6,05	13,86	4,2	34,31	[10,58;18,18]
Ферритин, мкг/л	40,08 ± 27,92	33,9	8,0	138,6	[23,1;44,7]
Селен, мкг/л	102,29 ± 22,45	103,38	59,71	170,89	[88,51;114,1]
Цинк, мкг/л	609,32 ± 65,19	609,9	475,2	747,5	[568,9;647,3]

Анализ показал, что витамин В₉ был у 6 (6,52 %) пациенток основной I группы ниже нормы и у 6-ти (6,52 %) выше нормы. При этом средние его показатели были в пределах референсных значений. Витамин А у 10 (10,87 %) был ниже нормальных показателей (0,3-0,8 мкг/мл), при этом средние его значения были в норме и у 4-х (4,35 %) пациенток выше нормы. Только у 2 (2,2 %) пациенток витамин Е был ниже нормальных значений (5,0–18,0 мкг/мл) и у 6-ти (6,52 %) выше нормы, при этом средние его

показатели были в норме. Что касается витамина С, то его снижения не было, у всех пациенток показатели были в норме (4,0–20,0 мкг/мл).

Наиболее изученным при патологии влагалища и шейки матки является уровень витамина D₃, причем имеющиеся данные достаточно разноречивы [88, 90, 91, 289, 290]. Нами обнаружено снижение уровня витамина D₃ у 42,85 % пациенток. При этом средние его показатели были в пределах нормы $34,29 \pm 14,01$ нг/мл (30,0–100,0 нг/мл).

Сывороточное железо у 4 (4,35 %) пациенток было ниже нормы (6,6–26,0 мкмоль/л) и у 6-ти (6,52 %) выше нормы, в остальном соответствовало референсным значениям. Уровень ферритина только у 2 (2,2 %) пациенток был ниже нормальных значений (10,0–120,0 мкг/л) и у 2 (2,2 %) выше. Остальные показатели у 88-ми (95,6 %) пациенток были в пределах нормы.

Исследование микроэлементов показало, что селен у всех 92 (100 %) пациенток был в пределах нормальных значений (23,0–190,0 мкг/л). Известно, что селен вместе с цинком поддерживают иммунную, сердечно-сосудистую, нервную и репродуктивную системы женщин, а также селен является онкопротектором [4].

Особое внимание заслуживает уровень цинка, который у 80 (86,96 %) обследованных был ниже нормы (700,0–1140,0 мкг/л). Надо отметить, что его уровень и у остальных 10 (10,87 %) пациенток не превышал 747,5 мкг/л – то есть был на нижнем уровне нормальных значений, а средний уровень ($609,32 \pm 65,19$ мкг/л) и квартили [568,9;647,3] были ниже нормы. Многочисленными эпидемиологическими исследованиями показана роль цинка как противоопухолевого микроэлемента за счет его антиоксидантных свойств [148, 300]. Недавним исследованием показана более высокая частота рецидивов гинекологических раков среди женщин с верифицированным дефицитом цинка [300].

Таким образом, снижение уровня витамина D₃ у 39,13 % и снижение уровня цинка у 86,96 % вполне может стать триггером развития CIN, параллельно приводя к нарушениям микробиоты влагалища. При этом необходимо учитывать и выявленный дефицит витаминов А (10,87 %) и

В₉ (6,52 %), железа у 4,35 %, приводящее к дефициту ферритина у 2,2 % и снижению витамина Е у 2,2 %.

Мы сравнили уровни витаминов и микроэлементов в клинических подгруппах основной I группы (таблица 46). В подгруппе основной I группы с *c-r in situ* был всего один пациент, в связи с чем представлены только его данные. При этом сравнение уровня микронутриентов между пациентками с CIN I, CIN II, CIN III и ДЗ, не выявило значимой разницы ни по одному из показателей.

Таблица 46 – Уровни витаминов и микроэлементов в подгруппах основной I группы

Показатель	Подгруппа CIN I	Подгруппа CIN II	Подгруппа CIN III	Подгруппа ДЗ	Подгруппа c-r in situ
	1	2	3	4	5
Ферритин, мкг/л	46,28 ± 24,67 41,7 [31,5;69,0]	34,97 ± 28,12 30,4 [22,35;37,4]	46,32 ± 31,68 42,1 [28,9;47,7]	25,03 ± 8,13 24,15 [22,3;29,7]	71,4
Железо сывороточное, мкмоль/л	14,59 ± 5,86 13,63 [10,51;15,43]	15,63 ± 5,77 15,55 [11,47;18,94]	12,63 ± 4,85 11,59 [10,27;15,13]	17,53 ± 10,52 14,49 [12,08;17,13]	19,82
Витамин D ₃ , нг/мл	34,71 ± 10,88 34,23 [26,34;37,73]	37,28 ± 14,57 38,17 [26,23;46,84]	33,25 ± 16,43 31,92 [21,53;35,8]	35,52 ± 16,2 29,72 [25,1;39,67]	41,12
Селен, мкг/л	113,77 ± 37,26 102,58 [87,26;135,7]	95,57 ± 21,64 97,15 [78,87;108,74]	114,62 ± 24,46 112,18 [104,27;122,69]	99,52 ± 19,31 29,72 [82,8;112,81]	86,99
Цинк, мкг/л	472,66 ± 208,45 554,35 [349,2;618,3]	647,44 ± 68,43 648,9 [591,15;706,75]	576,53 ± 55,45 607,3 [557,5;613,5]	551,57 ± 191,7 596,2 [568,9;652,6]	574,3
Витамин В ₉ , нмоль/л	19,58 ± 11,57 15,44 [11,45;25,46]	22,83 ± 11,65 21,28 [12,25;30,85]	16,52 ± 9,53 11,21 [8,79;24,29]	20,49 ± 14,6 16,07 [12,33;20,21]	10,21
Витамин А, мкг/мл	0,43 ± 0,14 0,39 [0,32;0,49]	0,53 ± 0,21 0,49 [0,35;0,64]	0,42 ± 0,11 0,41 [0,37;0,5]	0,59 ± 0,27 0,51 [0,36;0,78]	0,61
Витамин Е, мкг/мл	10,51 ± 4,0 9,99 [6,88;12,73]	10,19 ± 4,45 9,29 [5,95;13,93]	10,93 ± 3,63 10,5 [8,65;12,8]	11,49 ± 4,67 10,3 [8,57;13,83]	10,26
Витамин С, мкг/мл	11,34 ± 4,23 12,75 [8,0;13,4]	9,03 ± 3,8 8,0 [6,75;12,35]	9,48 ± 3,55 9,6 [7,4;10,0]	9,69 ± 3,89 9,85 [6,5;13,6]	14,2

Для выработки тактики ведения пациенток с CIN в основной I группе, были определены уровни витаминов D₃, B₉, A, сывороточного железа, ферритина и цинка в контрольной II группе (группа сравнения). Выбор показателей для сравнения между группами, пришелся на витамины (B₉, A, D₃), сывороточное железо, ферритин и микроэлементы (цинк), средние показатели которых были значимо снижены у пациенток CIN (таблица 47).

Таблица 47 – Сравнение уровней витаминов и микроэлементов у пациенток основной I и контрольной II групп

Показатель	Основная I группа, n = 92; M ± m, Me, min-max, [Q ₁ ;Q ₃]	Контрольная II группа, n = 23; M ± m, Me, min-max, [Q ₁ ;Q ₃]	p
Витамин B ₉ , нмоль/л	18,12 ± 9,92 16,09 5,39–48,88 [19,49;23,68]	15,18 ± 3,88 14,9 9,8–23,00 [11,1;17,9]	0,637
Витамин A, мкг/мл	0,45 ± 0,16 0,41 0,19–0,9 [0,35;0,51]	0,62 ± 0,15 0,61 0,39–0,93 [0,48;0,74]	< 0,001
Витамин D ₃ , нг/мл	34,29 ± 14,01 33,33 14,72–78,91 [22,65;39,67]	43,8 ± 9,151 44,2 30,2–61,7 [34,2;50,3]	0,002
Железо сывороточное, мкмоль/л	14,66 ± 6,05 13,86 4,2–34,31 [10,58;18,18]	23,74 ± 5,93 22,7 12,7–33,2 [19,7;29,7]	< 0,001
Ферритин, мкг/л	40,08 ± 27,92 33,9 8,0–138,6 [23,1;44,7]	101,29 ± 34,58 99,8 48,3–164,8 [64,9;122,5]	< 0,001
Цинк, мкг/л	609,32 ± 65,19 609,9 475,2–747,5 [568,9;647,3]	992,37 ± 119,03 1003,2 765,9–1156,2 [894,1;1102,7]	< 0,001
Примечание: p* – уровень значимости критерия Манна-Уитни.			

Анализ таблицы 47 показал, что имеется статистически значимая разница в уровне витамина А ($p < 0,001$) между группами: уровень которого был ниже в основной I группе. Также статистически значимо ниже в основной I группе был уровень витамина D₃ ($p = 0,002$), сывороточного железа ($p < 0,001$) и ферритина ($p < 0,001$), а также цинка ($p < 0,001$). При этом необходимо отметить, в контрольной II группе все пациентки, в отличии от основной I-ой, не имели сниженных показателей ни по одному из исследуемых витаминов и уровнем цинка.

Между контрольной II группой и подгруппами основной I группы (CIN I, CIN II, CIN III и ДЗ), имеется существенная разница в уровне цинка: основная I группа подгруппа CIN I и контрольная II группа ($p < 0,001$), основная I группа подгруппа CIN II и контрольная II группа ($p = 0,002$), основная I группа подгруппа CIN III и контрольная II группа ($p < 0,001$), основная I группа подгруппа ДЗ и контрольная II группа ($p < 0,001$), что говорит о неблагоприятном влиянии дефицита цинка на развитие CIN и совпадает с данными научной литературы [300].

Сравнение уровней витамина D₃ показало статистически значимую разницу только между основной I группой подгруппой CIN III и контрольной II группой ($p = 0,03$), что укладывается в данные научной литературы, в которых обсуждается двоякая роль уровня витамина D₃ [88, 90, 91, 289, 290].

Выявлены статистически значимые отличия между основной I группой подгруппой CIN III и контрольной II группой в уровне витамина А ($p = 0,02$).

Уровень сывороточного железа был статистически значимо отличен между: основной I группой подгруппой CIN I и контрольной II группой ($p = 0,01$), основной I группой подгруппой CIN II и контрольной II группой ($p = 0,026$), основной I группой подгруппой CIN III и контрольной II группой ($p < 0,001$). При этом между пациентками основной I группы подгруппы ДЗ и контрольной II группой статистическая разница отсутствовала ($p = 0,07$), что подчеркивает связь дефицита железа с CIN. Исследование ферритина показало, что имеется статистически значимая разница между: основной I группой

подгруппой CIN I и контрольной II группой ($p = 0,019$), основной I группой подгруппой CIN II и контрольной II группой ($p < 0,001$), основной I группой подгруппой CIN III и контрольной II группой ($p = 0,003$), что связано с дефицитом железа. Выявлена значимая разница между основной I группой подгруппой ДЗ и контрольной II группой ($p < 0,001$) в уровне ферритина, что, скорее всего, связано с латентным или прелатентным дефицитом железа. Не найдена достоверная разница между группами в уровне витамина B₉ (фолиевая кислота).

Учитывая полученные данные, можно сделать вывод о тотальной недостаточности уровня цинка, который выступает как онкопротектор. Имеется разница между уровнем витамина D₃ у пациенток контрольной II группы и основной I группы подгруппы CIN III, как и между основной I группой подгруппой CIN III и контрольной II группой в уровне витамина A. Уровень сывороточного железа отличался между пациентками основной I группы (CIN разной степени выраженности) и контрольной II группы, а уровень ферритина отличался не только между пациентками основной I группы (CIN разной степени выраженности), но основной I группа подгруппа ДЗ (таблица 47), что показано в нашей статье [48].

Таким образом, для пациенток с CIN I характерно, как и для всех обследованных больных, снижение уровней цинка, сывороточного железа и ферритина.

Для пациенток с CIN II – также характерно снижение цинка, сывороточного железа и ферритина.

Пациентки с CIN III кроме дефицита цинка, сывороточного железа, ферритина, испытывали дефицит витамина D₃ и витамина A.

Для пациенток с ДЗ характерным было снижение уровня цинка и ферритина.

Проведенный анализ позволяет говорить об усугублении дефицита витаминов и микроэлементов параллельно с нарастанием тяжести интраэпителиальной дисплазии: CIN I, CIN II, CIN III (таблица 48).

Таблица 48 – Сравнение уровня витаминов и цинка между пациентками основной I и контрольной II групп

Показатель	I группа CIN I		I группа CIN II		I группа CIN III		I группа ДЗ		II группа		p _{ij}
	1	2	3	4	3	4	4	5	5	6	
1											7
Витамин В ₉ , нмоль/л	19,58 ± 11,57 15,44 [11,45;25,46]	22,83 ± 11,65 21,28 [12,25;30,85]	16,52 ± 9,53 11,21 [8,79;24,29]	20,49 ± 14,6 16,07 [12,33;20,21]	15,18 ± 3,88 14,9 [11,1;17,9]						p ₁₂ = 1,00; p ₁₃ = 1,00; p ₁₄ = 1,00; p ₁₅ = 1,00; p ₂₃ = 1,00; p ₂₄ = 1,00; p ₂₅ = 0,99; p ₃₄ = 1,00; p ₃₅ = 1,00; p ₄₅ = 1,00;
Витамин D ₃ , нг/мл	34,71 ± 10,88 34,23 [26,34;37,73]	37,28 ± 14,57 38,17 [26,23;46,84]	33,25 ± 16,43 31,92 [21,53;35,8]	35,52 ± 16,2 29,72 [25,1;39,67]	43,8 ± 9,151 44,2 [34,2;50,3]						p ₁₂ = 1,00; p ₁₃ = 1,00; p ₁₄ = 1,00; p ₁₅ = 0,405; p ₂₃ = 1,00; p ₂₄ = 1,00; p ₂₅ = 1,00; p ₃₄ = 1,00; p ₃₅ = 0,03; p ₄₅ = 0,25;
Витамин А, мкг/мл	0,43 ± 0,14 0,39 [0,32;0,49]	0,53 ± 0,21 0,49 [0,35;0,64]	0,42 ± 0,11 0,41 [0,37;0,5]	0,59 ± 0,27 0,51 [0,36;0,78]	0,62 ± 0,15 0,61 [0,48;0,7]						p ₁₂ = 1,00; p ₁₃ = 1,00; p ₁₄ = 1,00; p ₁₅ = 0,07; p ₂₃ = 1,00; p ₂₄ = 1,00; p ₂₅ = 0,731; p ₃₄ = 1,00; p ₃₅ = 0,02; p ₄₅ = 1,00;
Железо сывороточное, мкмоль/л	14,59 ± 5,86 13,63 [10,51;15,43]	15,63 ± 5,77 15,55 [11,47;18,94]	12,63 ± 4,85 11,59 [10,27;15,13]	17,53 ± 10,52 14,49 [12,08;17,13]	23,74 ± 5,93 22,7 [19,7;29,7]						p ₁₂ = 1,00; p ₁₃ = 1,00; p ₁₄ = 1,00; p ₁₅ = 0,01; p ₂₃ = 1,00; p ₂₄ = 1,00; p ₂₅ = 0,026; p ₃₄ = 1,00; p ₃₅ < 0,001; p ₄₅ = 0,07;

Продолжение таблицы 48

1	2	3	4	5	6	7
Ферритин, мкг/л	46,28 ± 24,67 41,7 [31,5;69,0]	34,97 ± 28,12 30,4 [22,35;37,4]	46,32 ± 31,68 42,1 [28,9;47,7]	25,03 ± 8,13 24,15 [22,3;29,7]	101,29 ± 34,58 99,8 [64,9;122,5]	p ₁₂ = 1,00; p ₁₃ = 1,00; p ₁₄ = 0,62; p ₁₅ = 0,019; p ₂₃ = 1,00; p ₂₄ = 1,00; p ₂₅ < 0,001; p ₃₄ = 0,724; p ₃₅ = 0,003; p ₄₅ < 0,001;
Цинк, мкг/л	472,66 ± 208,45 554,35 [349,2;618,3]	647,44 ± 68,43 648,9 [591,15;706,75]	576,53 ± 55,45 607,3 [557,5;613,5]	551,57 ± 191,7 596,2 [568,9;652,6]	992,37 ± 119,03 1003,2 [894,1;1102,7]	p ₁₂ = 0,75; p ₁₃ = 1,00; p ₁₄ = 1,00; p ₁₅ = 0,000; p ₂₃ = 1,00; p ₂₄ = 1,00; p ₂₅ = 0,002; p ₃₄ = 1,00; p ₃₅ < 0,001; p ₄₅ < 0,001;

P_{ij} – уровень;

Анализ данных предварительной биопсии в основной I группе показал: предварительная биопсия CIN I – у 90,0 % соответствовала CIN I, предварительная биопсия CIN II у 83,33 % соответствовала CIN II и предварительная биопсия CIN III у 61,54 % соответствовала CIN III. Анализ соответствия данных биопсии данным материала эксцизии показал, что среди всех пациенток процент совпадения составил 61,5 %, а вот при CIN III – 100 %. Выявлена сильная статистически значимая взаимосвязь между диагнозом и предварительной биопсией ($p < 0,001$). Определена высокая степень взаимосвязи между результатами гистологии эксцизии и клиническими подгруппами основной I группы ($p < 0,001$), между диагнозом и категориальными показателями была установлена умеренная, статистически значимая взаимосвязь ($p = 0,003$). Выявлены значимые отличия между группами и результатами цитологии ($p = 0,03$). Из числа всех выделенных типов ВПЧ в основной I группе, только у 16-го ($p = 0,01$) и у 18 ($p < 0,001$) типов имеется статистически значимая взаимосвязь с установленным диагнозом.

На фоне комплексного исследования, имеются погрешности при установлении диагноза (при проведении биопсии) CIN I – 10 %, при CIN II – 16,77 % и при CIN III – 38,46 %. В связи с чем продолжается поиск предикторов, которые влияют на её развитие N. Одними из них могут быть дефициты цинка и железа, а также характерный для тяжелой степени CIN, дефицит витаминов D₃ и A.

5.8 Факторный анализ влияния микронутриентов на развитие CIN на фоне ВПЧ-инфекции и дисбиоза влагалища

Для доказательства нашей гипотезы о влиянии микронутриентов на состояние микробиоты влагалища и развитие CIN, проведен факторный анализ. Главная цель которого – сокращение числа непрерывных переменных

(признаков), характеризующих объекты, посредством исследования структуры их взаимосвязей. Сокращение (редукция данных) достигается путем выделения скрытых (латентных) общих факторов, объясняющих связи между наблюдаемыми признаками объекта, т.е. вместо исходного набора переменных появляется возможность анализировать данные по выделенным факторам, число которых значительно меньше исходного числа взаимосвязанных переменных. Если взаимосвязи между переменными отсутствуют, то это позволяет свести большое количество наблюдаемых данных к меньшему числу обобщающих факторов, что упрощает интерпретацию данных, помогает выявить признаки – драйверы изменений факторов и оценить степень их влияния в описании объектов. Взаимосвязи между переменными можно обнаружить с помощью корреляционного анализа.

Проведенный анализ показан в таблице 49. Между показателями существуют умеренные корреляционные связи (выделены желтым цветом над диагональю таблицы 49 с единичными корреляциями). Это означает целесообразность проведения факторного анализа. При анализе использовали положение, что если $|r| \leq 0,25$, то корреляция слабая, если $0,25 < |r| \leq 0,75$ – корреляция умеренная, $|r| > 0,75$ – корреляция сильная.

Для определения числа выделяемых факторов, воспользовались критерием Кайзера, в соответствии с которым следует выделить число факторов, равное количеству собственных значений, больших 1. В таблице 50 номер собственного значения совпадает с номером факторов, выделяем из неё 5 факторов.

Во втором столбце таблицы 50 приведены дисперсии выделенных факторов, которые указывают на процент изменчивости данных, объясняемый данным фактором. С увеличением номера фактора снижается объясненная им дисперсия. В последнем столбце отображены кумулятивные (накопленные) изменчивости.

Выделяем 5 факторов. Объясненная 5 факторами изменчивость данных составит $19,99 \% + 18,26 \% + 14,68 \% + 13,92 \% + 9,56 \% = 76,4 \%$. Таким образом за счет сокращения числа переменных с 10 до 5 (в 2 раза), будет потеряно примерно 24 % информативности данных.

Таблица 49 – Факторный анализ влияния уровня витаминов и микроэлементов на заболевания шейки матки

Корреляция. Построчное удаление ПД, N = 91										
	Ферритин, мкг/л	Железо, мкмоль/л	Глюкоза, ммоль/л	Витам D ₃ нг/мл	Селен, мкг/л	Цинк, мкг/л	Витам B ₉ , нмоль/л	Витам А, мкг/мл	Витам Е, мкг/мл	Витам С, мкг/мл
Ферритин, мкг/л	1,00	-0,18	0,26	0,02	0,02	0,06	0,17	-0,18	0,33	-0,31
Железо, мкмоль/л	-0,18	1,00	-0,17	0,19	0,07	0,09	0,04	0,40	-0,06	0,12
Глюкоза, ммоль/л	0,26	-0,17	1,00	0,25	0,04	-0,09	-0,01	-0,30	-0,11	-0,33
Витам D ₃ нг/мл	0,02	0,19	0,03	1,00	-0,25	-0,02	0,21	0,12	-0,27	-0,22
Селен, мкг/л	0,02	0,07	0,04	-0,25	1,00	-0,69	0,28	-0,08	0,10	0,07
Цинк, мкг/л	0,06	0,09	-0,09	-0,02	-0,69	1,00	-0,14	0,20	0,09	-0,15
Витам B ₉ , нмоль/л	0,17	0,04	-0,01	0,21	0,28	-0,14	1,00	-0,10	0,02	-0,00
Витам А, мкг/мл	-0,18	0,40	-0,30	0,12	-0,08	0,20	-0,10	1,00	0,22	0,01
Витам Е, мкг/мл	0,33	-0,06	-0,11	-0,27	0,10	0,09	0,02	0,22	1,00	-0,07
Витам С, мкг/мл	-0,31	0,12	-0,33	-0,22	0,07	-0,15	-0,00	0,01	-0,07	1,00

Таблица 50 – Выделенные факторы из таблицы собственных значений

Значения	Собственные значения. Выделены главные компоненты. $\sqrt{\lambda} < 4$			
	Собственные значения	% общей дисперсии	Кумулятивные собственные значения	Кумулятивные изменчивости, %
1	2,00	19,99	2,00	19,99
2	1,83	18,26	3,82	38,25
3	1,47	14,68	5,29	52,93
4	1,39	13,92	6,68	66,85
5	0,96	9,56	7,64	76,40

В таблице 51 показаны факторные нагрузки – корреляции между переменными (элементами) и выделенными факторами. Факторные нагрузки с $r > 0,7$ в таблице выделены красным цветом. Из таблицы факторных нагрузок следует, что Фактор 1 имеет умеренные и высокие факторные нагрузки по элементам глюкоза ($r = 0,73$) и витамин С ($r = -0,82$); фактор 2 – селен ($r = 0,93$) и цинк ($r = -0,87$); фактор 3 – витамин Е ($r = 0,89$); фактор 4 – железо ($r = 0,78$) и витамин А ($r = 0,84$); фактор 5 – витамин В₉ ($r = 0,88$).

Таблица 51 – Факторные нагрузки

	Факторные нагрузки (исходные варианты). Выделение: главные компоненты (отмечены нагрузки $> ,700000$). $\sqrt{\lambda} < 4$				
	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4	Фактор 5
Ферритин, мкг/л	0,47	-0,06	0,55	-0,26	0,33
Железо, мкмоль/л	-0,07	0,08	-0,16	0,78	0,09
Глюкоза, ммоль/л	0,73	0,15	-0,14	-0,31	-0,13
Витам D ₃ нг/мл	0,31	-0,22	-0,48	0,30	-0,86
Селен, мкг/л	-0,02	0,93	0,15	0,04	0,08
Цинк, мкг/л	0,01	-0,87	0,17	0,11	-0,07
Витам В ₉ , нмоль/л	-0,08	0,21	0,08	-0,07	0,88
Витам А, мкг/мл	-0,08	-0,13	0,19	0,84	-0,10
Витам Е, мкг/мл	0,00	0,01	0,89	0,13	-0,01
Витам С, мкг/мл	-0,82	0,13	-0,10	-0,07	-0,05
Общ. дисп.	1,55	1,78	1,47	1,60	1,24
Доля общ.	0,15	0,18	0,15	0,16	0,12

Таким образом, таблица факторных нагрузок позволяет распределить элементы по степени убывания их важности в организме женщин на 5 групп (таблица 51). Факторы рассматриваются как линейная функция от признаков, характеризующих рассматриваемые объекты, в нашем случае пациентки с CIN I, CIN II, CIN III. Проведенный анализ позволяет рекомендовать включение в проводимую стандартную терапию витаминно-минеральные комплексы, содержащие витамины С, D₃, B₉, А, Е и микроэлементы (железо, селен, цинк).

5.9 Выбор терапии и оценка результатов лечения

Основная I группа пациенток (n = 92) была разделена на две подгруппы: IA (n = 50) и IB (n = 42), различающиеся тем, что в подгруппе IA к терапии добавлены были препараты железа в сочетании с фолиевой кислотой, витамины D₃, А, Е и препараты цинка.

Купирование БВ в I группе проведено в соответствии с принятыми стандартами [34], излеченность БВ подтверждалась отсутствием «ключевых клеток» в мазке.

Клинические проявления ПВИ в подгруппах IA и IB были нивелированы в течении 3 последовательных курсов назначения инозина пранобекс по 1000 мг 3 раза в течение 10 дней с 10-ти дневным перерывом. Необходимо отметить, что в подгруппе IA пациентки, которым дополнительно назначали микронутриенты, отметили более быстрое купирование всех симптомов, которые сопровождали наличие ПВИ – зуд, жжение, обильные выделения. Разница в купировании клинических проявлений составила $5,4 \pm 1,2$ дня. Через 3 месяца комплексной терапии у пациенток подгруппы IA ВПЧ элиминировали у 94,0 % (выделены ВПЧ у 3-х пациенток), а в подгруппе IB ВПЧ был у 7 (16,7 %) пациенток при элиминации вируса у 83,3 %.

Таким образом, использование комплексной иммуномодулирующей терапии, обладающей противовирусным действием, в сочетании с витаминами

А, D₃, Е, железом и цинком способствуют элиминации ВПЧ у 94,0 %, что на 10,7 % чаще.

Со стороны микробиоты влагалища между подгруппами IA и IB также выявлены значимые отличия, что могло способствовать более низкой элиминации ВПЧ (таблица 52).

Таблица 52 – Изменение числа пациенток с различными лактобактериями в подгруппах основной I группы на фоне терапии

Лактобактерии	IA подгруппа, n = 50 абс/%	IB подгруппа, n = 42 абс/%	p
<i>L. crispatus</i>	38/76,0	18/42,9	0,006
<i>L. gasseri</i>	22/23,9	8/19,0	0,644
<i>L. iners</i>	6/12,0	26/61,9	< 0,001
<i>L. jensenii</i>	12/24,0	16/38,1	0,222

После лечения в IA подгруппе произошло изменение: CST III за счет превалирования пациенток с *L. crispatus* (38 пациенток – 76,0 %) перешло в CST I, а в IB подгруппе 18 (42,9 %) пациенток (p = 0,006), что привело к изменению CST: остался III тип за счет более высокого числа пациенток с *L. iners* в IB подгруппе: 61,9 % (26 пациенток) против 12,0 % (6 пациенток) в IA подгруппе (p < 0,001), что показано графически (рисунок 33).

Число пациенток (%) после терапии в IA и IB подгруппах, отличающихся терапией

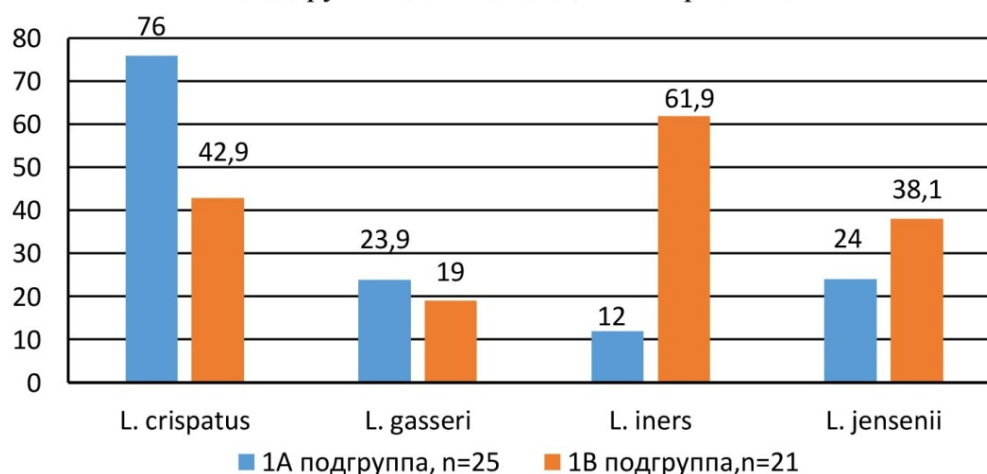


Рисунок 33 – Число пациенток в подгруппах основной I группы после лечения, отличающегося назначением микронутриентов в IA подгруппе

В динамике при проведении комплексной терапии (IA подгруппа), включающей микронутриенты, в сравнении с исходными показателями основной I группы, произошло статистически значимое повышение числа пациенток с *L. crispatus*: с 13,0 % (12 пациенток) до 38 (76,0 %), $p < 0,001$ и снижение числа пациенток с *L. iners*: с 69,6 % (64 пациентки) до 12,0 % (6 пациенток), $p < 0,001$ по сравнению с подгруппой IB. При этом незначительно увеличилось число пациенток с *L. gasseri* с 18 (19,6 %) до 22 (23,9 %), $p = 0,671$ и снизилось число пациенток с *L. jensenii* с 38 (41,4 %) до 12 (24,0 %), $p = 0,143$. Представленные данные показаны в таблице 53 и на рисунке 34 и отражены в нашей статье [48].

Таблица 53 – Сравнение числа пациенток с типами ЛБ до и после комплексной терапии

Лактобактерии	Основная I группа, n = 92 абс/%	IA подгруппа, n = 50 абс/%	p
<i>L. crispatus</i>	12/13,0	38/76,0	< 0,001
<i>L. gasseri</i>	18/19,6	22/23,9	0,671
<i>L. iners</i>	64/69,6	6/12,0	< 0,001
<i>L. jensenii</i>	38/41,4	12/24,0	0,143

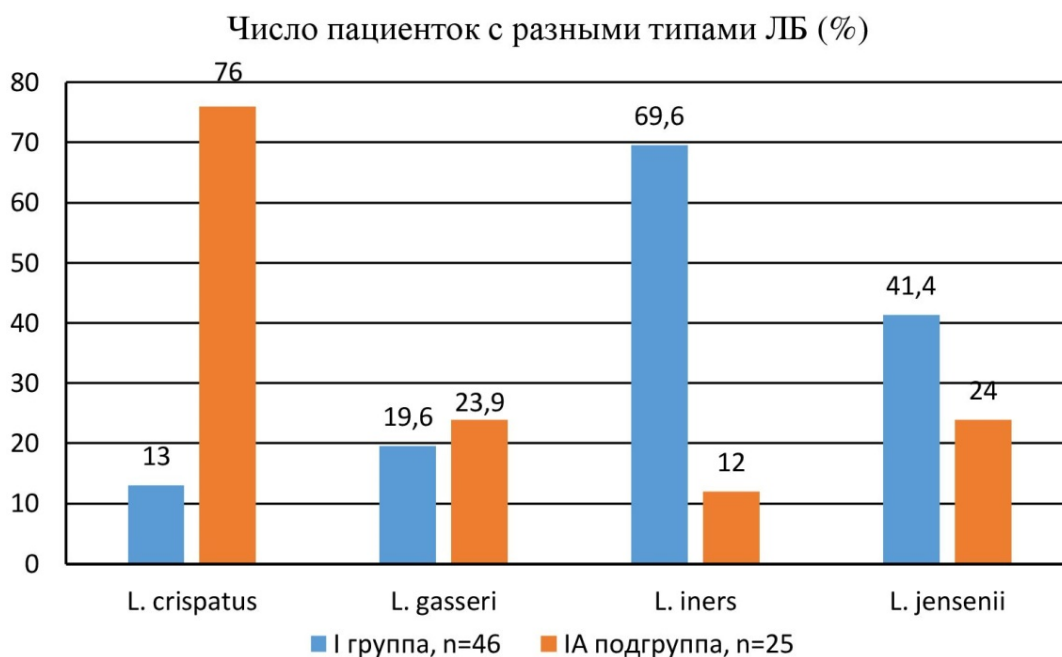


Рисунок 34 – Сравнение числа пациенток с типами ЛБ (%) до и после курса терапии

Таким образом, влияющий на развитие CIN дисбиоз влагалища при комплексной терапии, сочетающей иммуномодулирующее лечение и микронутриенты, продемонстрировало значимое улучшение типа микробного сообщества с CST III до CST I, а также произошло достоверное увеличение числа пациенток с *L. crispatus* ($p < 0,001$) и снижение с *L. iners* ($p < 0,001$). У пациенток старшего репродуктивного возраста дополнительно назначали препараты для интимной гигиены, что было показано в нашей работе [28].

Пациенткам IA подгруппы было рекомендовано повторить курс терапии, состоящий из инозина пранобекс и микронутриентов через 6 месяцев с последующей оценкой через 12 месяцев от начала лечения.

5.10 Создание алгоритмов обследования и лечения

Проведенное исследование позволило создать «Алгоритм ведения пациенток с доброкачественными и неопластическими заболеваниями шейки матки в зависимости от возраста» (рисунок 35) и «Алгоритм выбора терапии у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями при наличии ВПЧ», являющийся логическим продолжением первого алгоритма (рисунок 36).

Внедрение алгоритмов в практику способствовало своевременной диагностике CIN и дифференцированному подходу к выбору лечения, а также показало улучшение состояния микробиоты влагалища [27, 40, 49].

Через год на осмотр из IA и IB подгрупп пришло 92 (100 %) пациенток. Проведенный ВПЧ контроль показал, что в IA подгруппе отрицательный результат ВПЧ был у 41 (82,0 %) и в IB подгруппе у 23 (54,76 %), что меньше в 1,5 раза. Выделен ВПЧ в IA подгруппе был 16 типа, а в IB подгруппе были ВПЧ: 16, 39, 56, 68, 82 и у 3 пациенток были представлены несколькими типами. В IA подгруппе через 12 месяцев дисбиоз влагалища отсутствовал, а в IB подгруппе был у 16,7 % (7 пациенток).

Алгоритм ведения пациенток с доброкачественными
и неопластическими заболеваниями шейки матки в зависимости от возраста

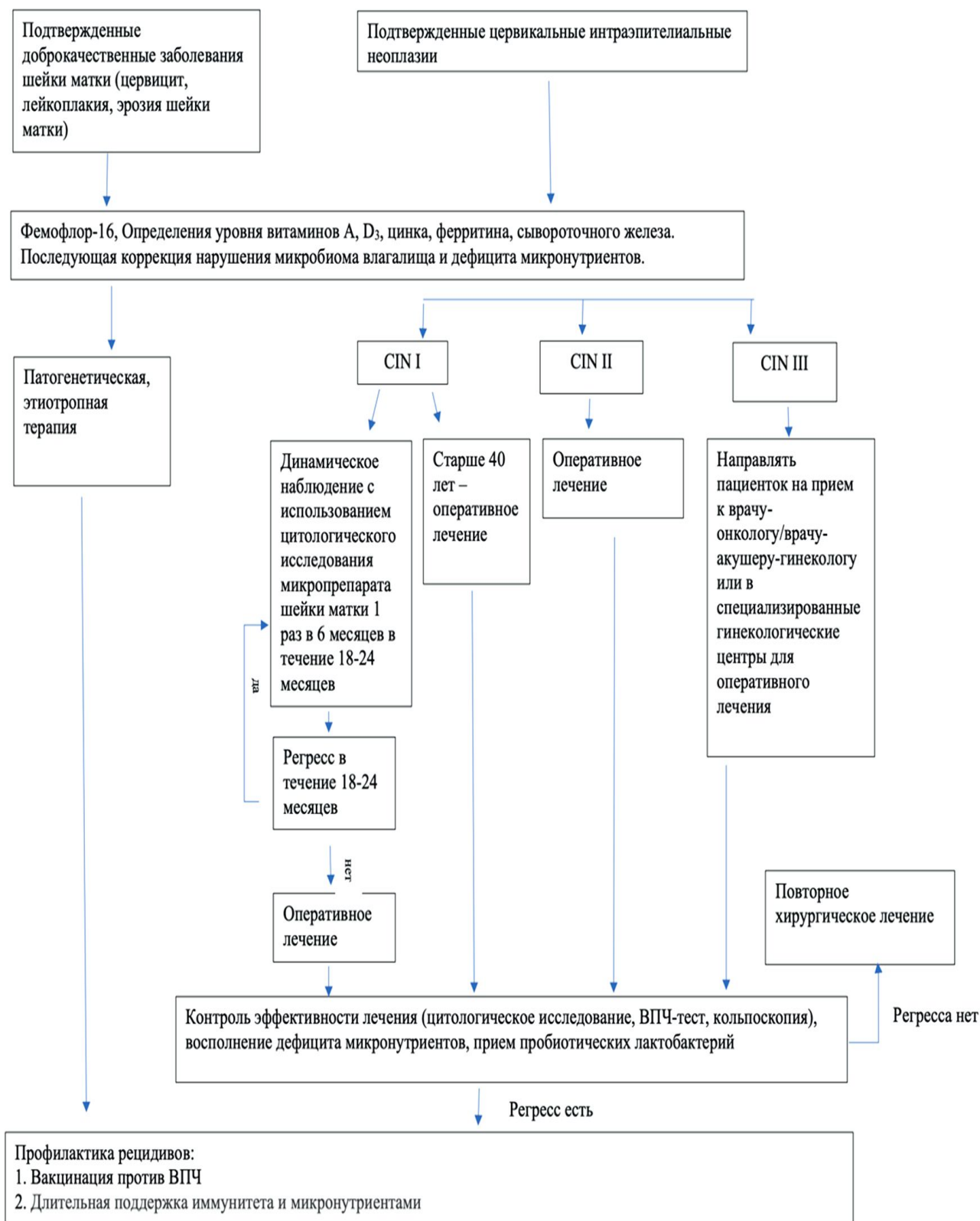


Рисунок 35 – Алгоритм ведения пациенток с доброкачественными и неопластическими заболеваниями шейки матки в зависимости от возраста

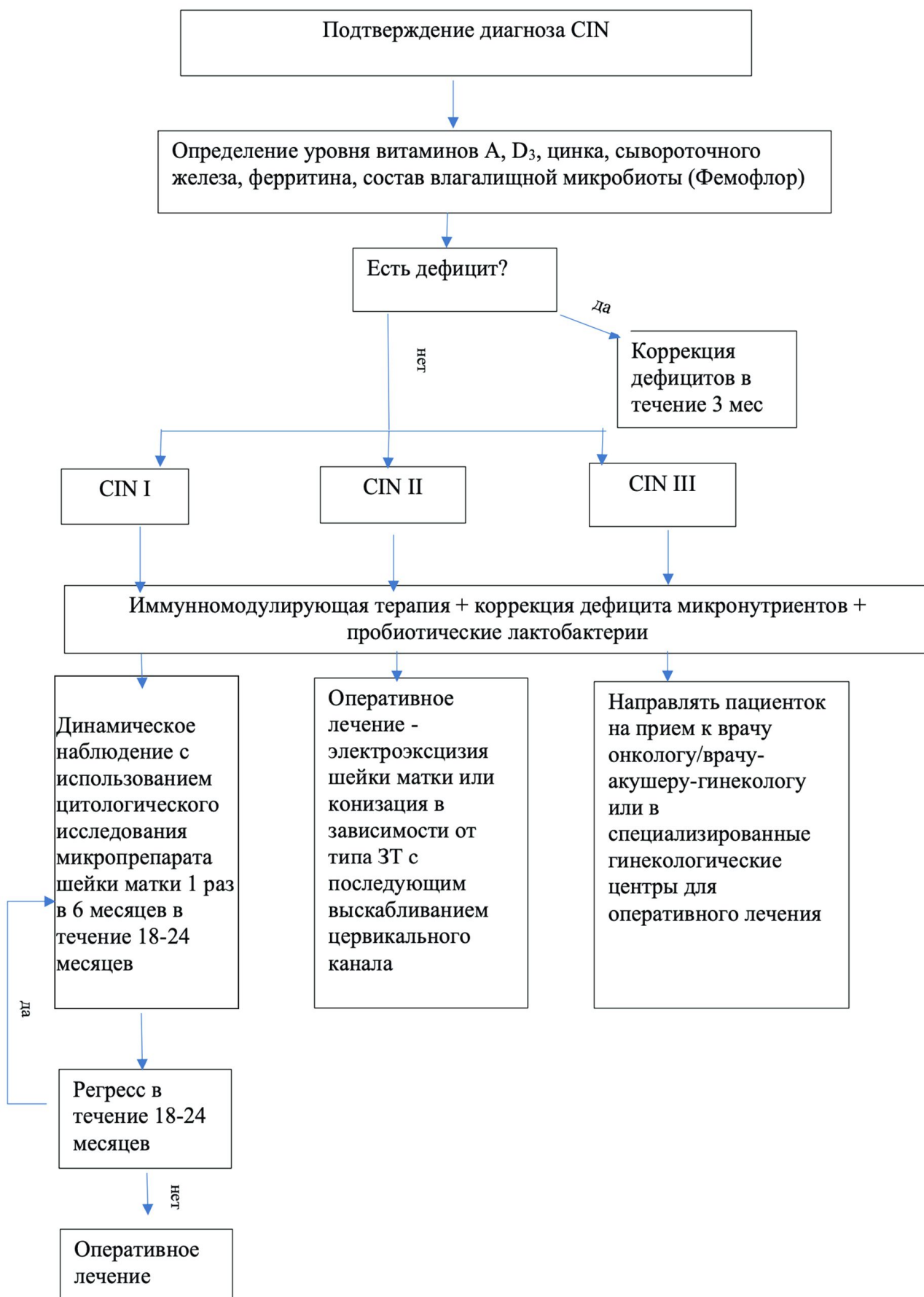


Рисунок 36 – Алгоритм выбора терапии у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями при наличии ВПЧ

Динамика выделения ВПЧ в подгруппах I группы (%)

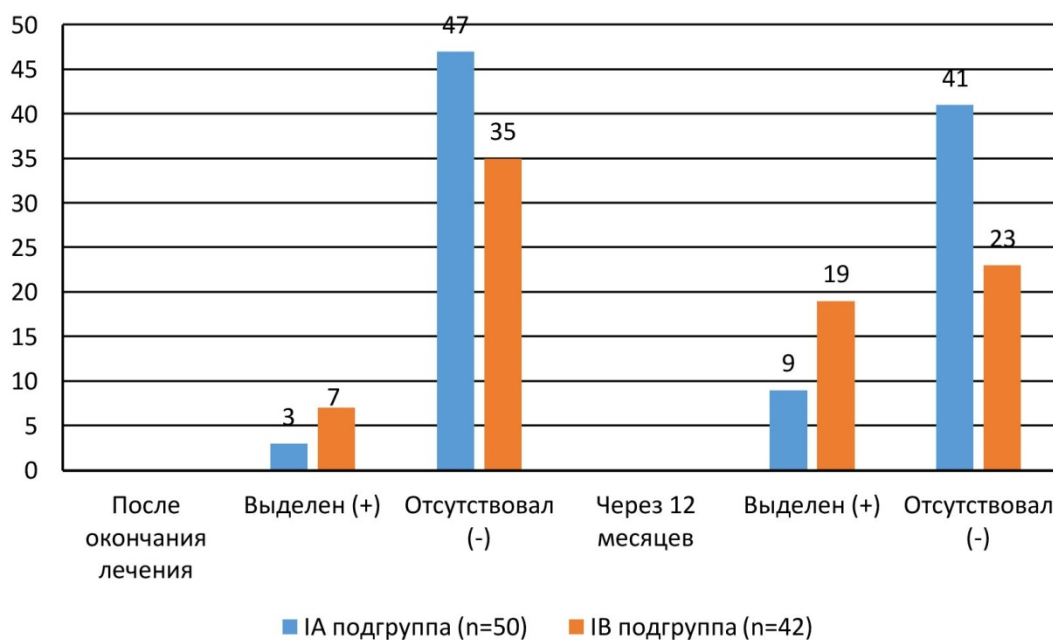


Рисунок 37 – Сравнение в динамике наличия ВПЧ в подгруппах

Таким образом, сопоставление кольпоскопии, цитологии, типов ВПЧ с данными предварительной биопсии не дает объективного результата. Анализ показал умеренную связь между кольпоскопией и ВПЧ 16 типа ($r = 0,324$), кольпоскопией и цитологией ($r = -0,332$). Высокий уровень пролиферации Ki-67 характерен для CIN III, у пациенток с CIN II была умеренная пролиферация, с CIN I низкая Ki-67 и для p16/INK4a при всех видах CIN была умеренная ядерно-плазматическая экспрессия. При этом между пациентками с CIN и здоровыми женщинами определены значимые отличия в уровне ряда микронутриентов и состава микробиоты влагалища

ГЛАВА 6.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенное исследование показало, что необходима оценка CIN с позиций как общепринятых диагностических методов, так и с учётом состояния микробиоты влагалища и уровня микронутриентов.

Имеющаяся сегодня отчетная форма 12 не учитывает наличие CIN и не имеет данных об инфицировании ВПЧ, что особенно важно для пациенток молодого возраста (18–25 лет), добавление заболеваний поможет учитывать CIN и планировать проведение вакцинации от рака шейки матки как на региональном, так и государственном уровне.

Проведенный ретроспективный анализ медицинской документации 1493 пациенток (средний возраст $32,7 \pm 7,8$ года), не выявил отличий по возрасту с данными научной литературы [8], демонстрируя наибольшую распространенность CIN в 26–35 лет, что совпало с другими работами [38].

Отличий в характеристиках МЦ (у всех соответствовал норме), возрасте начала половой жизни, частоте использования контрацепции, в том числе и КОК, не выявлено ($p > 0,05$), а как известно, прием последних позитивно влияет на микробиоту влагалища [68, 158, 282], хотя длительный прием КОК некоторые авторы рассматривают как триггер более частой диагностики CIN тяжелой степени [39]. Однако, в большом обзоре показано: гормональные контрацептивы влияют на вагинальный микробиом, снижая pH влагалищной жидкости и увеличивая популяцию лактобактерий [121]. Таким образом, редкое использование гормональной контрацепции не улучшает состояния влагалищной микробиоты у пациенток с CIN.

Пациентки с CIN чаще имели высшее образование (85,6 %), что совпадает и с полученными нами ранее данными [45] и объясняется, по всей видимости, лучшей осведомленностью о важности профилактических осмотров, а не значимым причинно-следственным фактором риска.

Не было отличий в частоте перенесенных детских инфекций между группами, при этом наиболее часто в анамнезе была ветряная оспа (более 70 %) и ОРВИ (более 40 %), что сопровождается снижением иммунных механизмов защиты организма и может приводить к увеличению числа CIN, ассоциированных с ВПЧ и способствовать возможной его передачи через инокулированные предметы и поверхности (фомиты), путем ауто- и гетероинокуляции [54].

Неоднозначна роль курения: среди обследованных курящих было 41,48 % и это в 2 раза больше, чем при распространении курения в популяции (27 %) [59]. Стресс испытывали 47,66 % пациенток, что также снижает иммунитет, приводя к гормональному дисбалансу [9], курение и стресс влияют на развитие рака шейки матки [3, 63, 137], курение за счет канцерогенов табачного дыма повреждает ДНК клеток и снижает противоопухолевый иммунитет, сопровождаясь персистенцией ВПЧ. Отягощающим фактором является большое число половых партнеров в течение года (48,34 %) и в течение жизни (20,16 %), что соответствует данным других исследований [41, 50, 107]. Среди соматической патологии лидировали воспаления (ИМВП были у 40,6 %), что также снижает противоопухолевый иммунитет [41, 50, 107], увеличивая частоту заболеваний шейки матки.

Среди гинекологической патологии обратило на себя внимание повышенное количество пациенток, имеющих в анамнезе баквагиноз: в 18–25 лет (74,58 %) – в 26–35 лет (80,21 %) – в 36–55 лет (84,08 %), что позволило нам выдвинуть гипотезу о влиянии состояния микробиоты влагалища на развитие CIN при наличии дисбиоза влагалища.

У пациенток с CIN с возрастом увеличивается частота пролиферативных заболеваний репродуктивной системы и их сочетания с максимальными показателями в 36–55 лет: сочетание ДДМЖ, миомы, эндометриоза и CIN было у 9,04 %; ДДМЖ, эндометриоз и CIN у 25,1 %; ДДМЖ и CIN у 26,73 %. Похожие данные были получены и другими авторами [1], однако впервые выявлено наиболее высокое сочетание CIN и ДДМЖ. С возрастом частота

заболеваний шейки матки на одну пациентку увеличивается от 0,25 диагнозов в 18–25 лет и 0,33 в 26–35 лет до 1,15 диагноза в 36–55 лет.

Изучение приоритетных методов диагностики в группах показало по данным цитологии: NILM с возрастом увеличивалось до 70,82 % в 36–55 лет, при более низких показателях в 18–25 (62,5 %) и 26–35 (67,36 %) лет. L-SIL чаще была в 18–25 лет (15,83 %), H-SIL увеличивалась от 2,92 % в 18–25 лет до 4,72 % в 26–35 лет и 5,1 % в 36–55 лет, что ставит вопрос о необходимости обследования пациенток до 21 года с учетом длительности половой жизни от 1 года, что также в виде клинического случая описано в литературе [38] и не согласуется с клиническими рекомендациями [37]. Частота ASC-US (при исключении ИППП) в 18–25 лет составило 7,92 %, в 26–35 и 36–55 лет соответственно у 5,77 % и 5,71 %, а не выполненная у 10 % цитология ухудшает диагностику и, как следствие, возможно повышает частоту заболеваний за счет отсутствия полной картины патологических состояний.

Ретроспективно показано, что высокой была частота АКК 1 ст. и особенно в 18–25 лет (88,75 %), которая соответствовала цитологически NILM. Частота АКК 2 ст. не отличалась между группами, составляя 9–10 %. Сопоставление картин кольпоскопии и цитологии показало, что значимые отличия были только при результатах цитологии NILM между 18–25 и 36–55-летними ($p = 0,016$), статистически значимо чаще выявлено соответствие АКК 1 ст. и ДЗ в 18–25 лет в сравнении с 26–35 летними ($p = 0,016$), а также между 18–25-ти и 36–55-летними ($p < 0,001$). Распространенность ВПЧ составила 41,39 % и чаще был выделен 16 тип: в 18–25 лет у 42,86 %; в 26–35 лет у 37,2 % и в 36–55 лет у 35,57 % ($p > 0,05$). На втором месте были «другие» типы: в 18–25 лет (33, 39, 45, 52 и 58), в 26–35 лет (33, 45, 52, 58) и в 36–55 лет (31, 45, 52, 58), относящиеся к ВПЧ ВКР, с наивысшими показателями в 36–55 лет (61,74 %), что совпадает с другими исследованиями [8, 11].

С частотой более 10 % в 18–25 лет выделены: 18 (10,53 %) и 6 (10,53 %) типы; в 26–35 лет 39 тип (11,01 %) и в 36–55 лет 51 тип (10,07 %). ВПЧ ВКР (18 и 39 типы) чаще диагностированы в возрасте ранней репродукции, что ставит вопрос о пересмотре объема и периодичности обследования этих пациенток.

Наличие ВПЧ 16 типа практически у 3 % ассоциировалось с Н-SIL, а у 7,92 % с ASC-US, что требует повышенного внимания к пациенткам этого возраста. В 18-25 лет у 15,83 % была L-SIL, у 62,5 % NILM ассоциируемая с 16 (42,8 %), 31 (15,03 %) и «другими» (21,05 %) типами, что подчеркивает необходимость расширения объема диагностики в этом возрасте. В 26–35 лет при цитологии NILM у 67,36 % выделены 16 (37,2 %), 31 (15,77 %) и «другие» (36,01 %) типы. В 36–55 лет была похожая картина: 16 (35,57 %), 31 (9,4 %) и «другие» (61,74 %) типы, таким образом отсутствует связь между данными цитологии и типами ВПЧ.

Показано, что в 18–25 лет у 88,75 % была АКК 1 ст. и у 10,83 % АКК 2 ст., на фоне ВПЧ 16 (42,86 %), 31-го (15,03 %) и у 21,05 % «других» типов (33, 39, 45, 52, 58). Суммарно ВПЧ обнаружен при АКК 1 ст. у 52,58 % и при АКК 2 ст. у 76,92 %. У пациенток возраста 18–25 лет было выявлено сочетание неспецифической АКК, NILM и ВПЧ. Аналогичная тенденция была и в 26–35 лет: выделены у 37,2 % 16 тип, у 15,77 % 31 тип, у 36,01 % «другие» типы (33, 45, 52, 58); АКК 1 ст. была у 84,4 % и у 10,62 % АКК 2 ст.. При АКК 1 ст. ВПЧ был у 38,98 %, а цитология NILM у 72,52 % пациенток, L-SIL у 9,63 %; ASC-US у 5,43 % пациенток; Н-SIL у 0,31 %. У 12,11 % отсутствовала цитология, что не соответствует прописанной в клинических рекомендациях [37] очередности обследования. При АКК 2 ст. цитология NILM была у каждой третьей (29,63 %) пациентки. АКК 1 ст. ассоциировалась с: ДЗ шейки матки (79,35 %), CIN I (12,42 %), CIN II (6,21 %), CIN III (2,02 %). При этом АКК 2 ст. соответствовала CIN III (33,33 %), CIN II (27,16 %) и ДЗ (25,93 %), что значимо выше ($p < 0,05$) и требует поиска новых факторов риска. В 36–55 лет выделены 16 тип (35,57 %) и «другие» типы (61,74 %), а частота АКК 1 ст. и АКК 2 ст. была самой низкой: 81,43 % и 9,18 % соответственно. При АКК 1 ст. в 3 раза чаще обнаружен ВПЧ, чем при АКК 2 ст, ассоциируемый при этом у 33,33 % с ДЗ. У 4,3 % пациенток 36–55 лет была неспецифическая картина кольпоскопии, у 19,05 % положительный тест на ВПЧ, а гистология соответствовала ДЗ.

Возраст пациенток с наличием папилломавирусной инфекции ($n = 609$) был $30,05 \pm 6,76$ лет и соответствовал данными литературы [66]. Выделяли чаще 16 (41,4 %), 31 (16,3 %) и 18 (10,3 %) типы с преимуществом моноинфекции (60,6 %), два типа были у 23,6 %; три у 8,9 %; четыре у 5,1 % пациенток; пять у 1,1 %; шесть у 0,5 % и семь был у одной (0,2 %) пациентки. Чаще диагностирована АКК 1 ст. (77,2 %). Среди пациенток с ВПЧ CIN I была у 16,1 %, CIN II у 15,9 % и CIN III у 13,0 %, суммарно составив 45,0 %. У каждой третьей (32,3 %) были НЗШМ, по 10,5 % были ВБШМ, эрозии и эктропион шейки, ЗНО у 1,3 % и с-г in situ у 0,7 % (совокупно 0,2 %). Полученные результаты подчеркивают: оценка места биопсии может быть затруднена при ЗТ 2 типа. У 56,2 % пациенток с ВПЧ было NILM, в три раза реже L-SIL (15,9 %), а H-SIL был у 9,7 %, ASC-US у 7,4 % и ASC-H у 0,5 %. Цитология отсутствовала у 10,3 % пациенток, что не согласуется с клиническими рекомендациями [37].

Мы впервые показали, что у 52,38 % пациенток, инфицированных ВПЧ, был баквагиноз, нарушающий микробиоту влагалища и приводя к дисбиозу. ВПЧ 16 типа был у 37,23 % пациенток с АКК 1 ст. и у 55,83 % при АКК 2 ст., у 50,0 % при АК неспец. и у 57,14 % при ДКК. Анализ показал, что были выделены все типы ВПЧ ВКР: 16, 31, 33, 18 и 45 типы. При АКК 1 ст. у 3,4 % и при АКК 2 ст. у 6,67 % выделены ВПЧ возможно высокого риска, так 44 тип был соответственно у 5,53 % и 2,5 % и 11 тип у 0,85 % и 1,67 %. В абсолютных цифрах ВПЧ возможно высокого риска был у 51 пациентки и ВПЧ НКР у 62 пациенток. Таким образом, доля выделяемых типов ВПЧ, относящихся к возможно высокому и низкому канцерогенному риску, составляет 18,6 % и это подразумевает проведение исследования Квант 21, направленное на выделение большего количества типов ВПЧ.

При всех картинах кольпоскопии (АКК 1 ст. – АК неспец. – ДКК) чаще была цитология NILM соответственно у 63,83 % – 50,0 % – 57,14 %, а при АКК 2 ст. чаще H-SIL (38,33 %) и распределение частот между картинами кольпоскопии и цитологии имело значимые отличия ($p < 0,001$). Гистология

при АКК 1 ст. у 38,51 % была НЗШМ, а при АКК 2 ст. у 36,67 % CIN III. Обращает внимание, что при ДКК у 28,57 % были эрозия и эктропион и у 28,57 % ЗНО. С-г *in situ* был у 2,5 % при АКК 2 ст. и у 8,33 % при АК неспец., а распределение частот между картинами кольпоскопии и гистологии имело значимые отличия ($p < 0,001$).

Наличие баквагиноза в анамнезе было при АКК 1 ст. ($n = 470$) у 51,28 % и при АКК 2 ст у 50,09 %, при АК неспец. у 50,09 % и при ДКК у 85,71 % ($p = 0,295$), подтверждая нашу гипотезу о влиянии дисбиоза на частоту CIN. Часто, но без статистической разницы, в анамнезе был ВВК соответственно у 35,11 % – 30,0 % – 50,9 % – 42,86 % ($p = 0,450$).

Изучение пациенток с баквагинозом выявило: у 59,25 % была цитология NILM, у 16,93 % L-SIL (против 15,9 % среди пациенток без БВ), у 7,9 % H-SIL (против 9,7 %), ASC-US и ASC-H суммарно у 5,6 % (между пациентками с БВ и без, имеется слабое статистически незначимое отличие ($p = 0,217$)). После получения результатов гистологии первичной биопсии у пациенток с БВ в анамнезе, диагностировали НЗШМ (28,21 %), CIN I (18,81 %), CIN II (16,93 %) и CIN III (13,79 %) ($p = 0,248$). Без значимой разницы выделен ВПЧ 16 типа у пациенток с БВ и без соответственно у 44,83 % и 37,59 % ($p = 0,070$), 31 тип соответственно у 16,61 % и у 15,86 % ($p = 0,802$), а ВПЧ 39 типа (3-е место) был соответственно у 12,23 % и у 6,21 % – значимо отличаясь между группами с БВ и без ($p = 0,011$). Значимая разница обнаружена при выделении 52 типа, соответственно у 10,34 % и 5,52 % ($p = 0,029$), 59 типа – у 9,09 % и 3,79 % ($p = 0,008$). Это повлияло на кольпоскопию: из имеющих БВ у 75,55 % была АКК 1 ст., у 20,69 % АКК 2 ст., АКК неспец, и ДКК были по 1,88 % без статистической разницы ($p = 0,295$). Таким образом, баквагиноз сочетается преимущественно с 16 типом ВПЧ.

Среди пациенток с ВПЧ в зависимости от возраста также лидировал 16 тип: в 18–25 лет он был у 43,02 %; в 26–35 лет у 43,04 % и в 36–55 лет у 34,71 %. На втором месте в 18–25 и 26–35 лет был 31 тип соответственно у 20,67 % и 16,83 %, а в 36–55 лет у 8,26 % выделен 31 тип (4 место). Второе

место в 36–55 лет было у 33 типа (10,74 %). Третье место в 18–25 лет было у 56 типа (14,53 %), в 26–35 лет у 39-го (11,0 %) и в 36–55 лет у 18-го (9,92 %), а частота ВПЧ ВКР составила 41,38 %, что отличается от других данных, где она была 21,4 % [46], что связано, скорее всего, с изучением нами популяции женщин, которые 100 % инфицированы ВПЧ. По данным литературы, суммарная распространенность возможно и вероятно канцерогенных типов ВПЧ составляет 3 % [107], приводя к 15 000 случаев рака шейки матки [58]. Мы получили распространенность этих типов ВПЧ в 18–25 лет у 3,78 %, наиболее высокой она была в 26–35 лет (9,52 %) и в 36–55 лет у 3,45 %, что соответствует литературе [107]. Суммарное распространение среди пациенток с ВПЧ возможно и вероятно канцерогенных типов составило 14,78 %, что подчеркивает их неблагоприятное влияние, повышая риски заболеваний шейки матки, в том числе и злокачественных, требуя выявления наибольшего числа типов ВПЧ (21 тип). Распространенность ВПЧ низкого онкогенного риска в группах была чуть выше 8 % и самой высокой в 26–35 лет при определении 68 типа (8,74 %). ВПЧ 44 типа (возможно низкого риска по степени онкогенности), в последние годы рассматривается как независимый маркер злокачественного перерождения эндометрия, в 18–25 лет выделен у 1,68 %; в 26–35 лет у 5,65 %; в 36–55 лет у 6,85 %, между группами имеется значимое отличие ($p = 0,036$), что ассоциируется с увеличением по мере прогрессирования возраста патологии эндометрия, подтверждаемое данными литературы [13].

Типы ВПЧ низкой онкогенности [58] приводят к развитию доброкачественных образований, в том числе и генитальных кондилом, сочетаясь с дисбиозом и ИППП [258, 280, 293].

Между группами пациенток с ВПЧ выявлены значимые отличия по результатам цитологии ($p = 0,015$), при этом NILM чаще было в III группе (61,16 %) и реже в I-ой (53,63 %), L-SIL чаще в I группе (21,79 %), как и ASC-US (8,94 %). При этом H-SIL наиболее часто была в III группе (13,22 %) у 36–55-летних.

Среди инфицированных ВПЧ CIN I чаще была в 18–25 лет (25,14 %), CIN II в 26–35 лет (18,12 %), как и CIN III (14,89 %), $p = 0,003$. В 26–35 лет при наиболее высокой частоте ВБШМ (11,65 %), эрозии и эктропиона шейки матки (11,97 %), у 1,29 % были ЗНО и у 09,65 % с-г in situ. В 36–55 лет чаще диагностированы НЗШМ (41,32 %), ЗНО были у 3,31 % и с-г in situ у 1,65 %. Между всеми группами имелась статистически значимая разница ($p = 0,003$).

Имелись отличия между группами в данных кольпоскопии ($p = 0,036$): АКК 1 ст. чаще была в 18–25 лет (83,8 %), АКК 2 ст. В 26–35 лет (21,68 %), АК неспец. в 36–55 лет (3,31 %) и ДКК только в 26–35 лет (2,27 %).

Отличия во всех группах были между числом пациенток имеющих и не имеющих БВ ($p < 0,001$), который чаще был в 18–25 лет (59,22 %) и в 26–35 лет (57,61 %), при более низких показателях в 36–55 лет (28,93 %), $p < 0,001$. Дисбиоз влагалища, характерный для пациенток с ВПЧ, стал причиной изучения прогрессирования CIN на этом фоне, выбора объема обследования и индивидуализации лечения, что легло в основу проспективного этапа исследования.

Проспективное исследование проведено в 5-ти группах ($35,58 \pm 8,0$ лет, $Me = 34$ года): 1 группа (CIN I) 9,97 %; 2-я (CIN II) 16,08 %; 3-я (CIN III) 38,58 %; 4 группа (ДЗ) 30,87 % (состоящая из подгрупп: 4А – ВБШМ, 4В – эрозия и эктропион шейки матки, 4С – другие НЗШМ); 5 группа 4,5 % (состоящая из подгрупп 5А – ЗНО и 5В – с-г in situ). Отличий по возрасту не выявлено ($p > 0,05$), а в подгруппе 5В (с-г in situ) средний возраст был $36,7 \pm 11,2$ лет, при минимуме 25 лет. Не отличался ИМТ, но максимальный вес 123 кг и наибольший ИМТ ($41,58 \text{ кг/м}^2$) были в 3 группе (CIN III). Не было отличий в возрасте сексуального дебюта, минимальный был в 5 группе ($16,0 \pm 0,1$ лет), при минимальном возрасте начала ПЖ в 14 лет в 4 группе (ДЗ). Регулярный МЦ был у всех, дисменорея, не требующая приема обезболивающих средств, была у 6,1 % и обильные менструации у 2,9 % пациенток. Несмотря на возраст ($36,7 \pm 11,2$ лет), чаще соматическая патология была в 5 группе: заболевания ССС (28,6 %), эндокринной (14,3 %), нервной системы (21,4 %). Исключение

составили заболевания ЖКТ, которые чаще (8,0 %) были во 2 группе (CIN II). Часто в анамнезе были вагиниты (у 58,84 %) при наибольшей частоте в 1 группе (67,7 %); БВ был у 56,59 % с максимумом в 5 группе (64,3 %); ВЗОМТ у 50,16 % с наивысшим показателем в 5 группе (64,3 %); ВВК был у 34,08 % с максимумом в 5 группе (78,6 %). Наличие ПВИ было у 23,47 % с максимальными показателями также в 5 группе (55,6 %). Таким образом, для пациенток со ЗНО характерна коморбидность, требующая лечения и контроля.

Подтверждается выдвинутая нами гипотеза об увеличении частоты заболеваний влагалища, взаимовлияющих на микробиоту. На этом фоне у 27,65 % в анамнезе были заболевания шейки матки, лидировали пролиферативные болезни репродуктивной системы, с наиболее высокими показателями в 5 группе.

Только 63,7 % пациенток использовали контрацепцию, причем 19,2 % КОК и 5,6 % ВМС с левоноргестрелом. Имеются исследования, основанные на изучении более 50-ти работ, показавшие, что КОК снижает частоту рецидивов и первичных эпизодов баквагиноза [158, 282]. Вагинальное кольцо, содержащее эстроген, способствует увеличению числа лактобактерий и снижению *G. Vaginalis* при наличии БВ, но использование КОК может увеличить частоту ВВК. ВМС с левоноргестрелом не меняет состав микробиома в течении года её использования, но может привести к увеличению *Prevotella* [121]. Большинство ученых склонны к тому, что гормональные контрацептивы положительно влияют на вагинальный микробиом, снижая pH и увеличивая популяцию лактобактерий [121]. Низкий уровень использования гормональной контрацепции (15,76 %) повышает частоту БВ и снижает число лактобактерий, что доказано 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) и *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 у 50,2 % пациенток выявлен БВ, потребовавший предварительного лечения в соответствии с клиническими рекомендациями [34]. Дисбиоз учащался

при ВПЧ 16 типа (39,55 %), с максимальной частотой (78,57 %) в 5 группе, 31 тип был у 12,54 % и чаще при CIN II у 18,0 %; 18 тип у 5,79 % и чаще при CIN I у 9,68 %; 33 тип у 9,97 % и чаще в группе с CIN III (15,0 %). «Другие» типы были у 33,76 % и чаще при CIN III (38,33 %). По частоте ВПЧ расположились следующим образом: 16-31-33-18 типы, что согласуется с нашими исследованиями [45] и полученными настоящими данными [27]. Оказалось, что 18 тип при CIN I выделен у 100 % выделен, при CIN II у 91,3 % и при CIN III у 90,48 %. Но и ДЗ у 100 % ассоциированы с 18 типом, при этом ЗНО в 100 % связаны с 16 типом, что ставит вопрос о целесообразности включения 4-х валентной российской вакцины в прививочный календарь на территории Краснодарского края.

Кольпоскопия в возрастном аспекте представлена была: АКК 1 ст. ($37,8 \pm 7,93$ лет), АКК 2 ст. ($33,95 \pm 7,37$ года); ДКК ($41,33 \pm 10,21$ год); норма ($43,5 \pm 11,83$ года); АКК неспец. ($35,75 \pm 11,0$ лет). Значимая разница в возрасте была между пациентками с АКК 1 ст. и АКК 2 ст. ($p = 0,001$).

Анализ показал, что предварительный диагноз CIN I подтвердился у 17,07 %, а у 7,32 % стал CIN II; у 14,63 % – CIN III, у 58,54 % – ДЗ и у 2,44 % – ЗНО. Диагноз CIN II подтвержден у 31,88 %, а CIN I был у 14,49 %, CIN III у 31,88 %, ДЗ у 18,84 % и ЗНО у 2,9 %. Диагноз CIN III подтвердился у 66,67 % пациенток, у 3,57 % была CIN I, у 8,33 % CIN II, у 15,48 % ДЗ и у 5,95 % ЗНО. При этом у пациенток с CIN I и CIN II, число предварительных биопсий и проведенных эксцизий совпали. Предварительно ЗНО были у одной пациентки (7,14 %), а после результатов гистологии эксцизионного материала у 14 обследованных.

Таким образом, данные гистологии предварительной биопсии не всегда совпадают с гистологией материала эксцизии, что подтверждает необходимость поиска наиболее важных характеристик патологии шейки матки. Только цитология не может быть методом диагностики: для ЗНО по данным предварительной биопсии характерна цитология NILM. При ДЗ у 13,3 % была L-SIL и H-SIL. При CIN III у 38,1 % цитология была NILM, а у 21,4 % L-SIL.

Мы видим несоответствие данных кольпоскопии и цитологии, что показано в нашей статье [27].

По данным предварительной биопсии CIN I у 68,29 % ассоциирована с АКК 1 ст., у 29,27 % с АКК 2 ст., у 2,44 % с АКК неспец.; при CIN II соответственно у 26,09 % – 7,1 % – 1,45 % и была у 1,45 % ДКК; при CIN III у 14,29 % была АКК 1 ст, у 82,14 % АКК 2 ст., у 2,38 % АКК неспец. и у 1,19 % норма; при ДЗ у 80,0 % была АКК 1 ст. и у 20,0 % АКК 2 ст., при ЗНО исходно у 100 % картина кольпоскопии была в норме.

Сопоставление кольпоскопии, цитологии, типов ВПЧ с данными гистологии предварительной биопсии не дает объективного результата. Анализ показал умеренную связь кольпоскопии и ВПЧ 16 типа ($r = 0,324$), кольпоскопии и цитологии ($r = -0,332$).

Полученные результаты оценены с точки зрения определения зон трансформации (ЗТ). При ЗТ 1 типа CIN I была у 8,11 %, CIN II у 16,22 % и CIN III у 64,86 %, у 8,11 % были ДЗ и у 2,70 % ЗНО. При ЗТ 2 типа соответственно CIN I у 9,82 % – 28,57 % – у 50,0 % – 8,93 % – 2,68 %. При ЗТ 3 типа соответственно у 17,90 % – 16,67 % – 38,89 %, – 19,75 % – 6,79 %. Информативность биопсии при ЗТ 1 типа подтверждена у 62,07 %, при ЗТ 2 типа у 44,94 % и при ЗТ 3 типа у 42,39 % пациенток. При ЗТ 1 типа окончательный диагноз у 31,03 % был лучше предварительного, а у 6,90 % было утяжеление процесса. При ЗТ 2 ухудшение было у 20,22 % и при ЗТ 3 типа у 23,91 %, что говорит о рисках недооценки тяжести процесса при биопсии в сложных зонах. При этом уменьшение степени поражения при ЗТ 2 типа было у 34,83 % и при ЗТ 3 типа у 33,70 %. Таким образом, чем менее доступна зона трансформации для биопсии, тем ниже информативность предварительной биопсии и чаще происходит недооценка степени тяжести CIN. При этом доля тяжёлых поражений при ЗТ 1 типа выше, чем при ЗТ 2 типа и 3 типа. Это подчёркивает важность учёта типа ЗТ при планировании диагностики и выборе тактики лечения, подразумевая проведение эксцизии/конизации для повышения точности диагностики при ЗТ 2 и 3 типа.

Из 311 пациенток проспективной группы отобрано 133 (42,8 %) с конизацией/эксцизией шейки матки, которым определяли маркеры экспрессии Ki-67 и p16/INK4a. Пациентки по результатам гистологии были разделены на пять групп: группа А (4,51 %) с CIN I; группа В (10,53 %) с CIN II; группа С (60,9 %) с CIN III; группа D (7,52 %) со ЗНО и группа Е (16,54 %) с ДЗ шейки матки.

Тест на ВПЧ был положительный у 100 % при CIN III и ЗНО, у 92,86 % при CIN II; у 83,33 % при CIN I и у 77,27 % при ДЗ. Цитология CIN I чаще была NILM (66,67 %) и L-SIL (33,33 %), в CIN II NILM и H-SIL (по 28,57 %), L-SIL (21,43 %), а также у 14,29 % ASC-US и у 7,14 % ASC-H. При CIN III и ЗНО H-SIL была у 55,56 % и 50,0 %; L-SIL у 14,81 % и 20,0 % соответственно. Таким образом, тяжелая дисплазия и наличие ЗНО в половине случаев представлены H-SIL, а L-SIL была соответственно у 15,0 % с CIN I и у 14,29 % со ЗНО. Нормальная кольпоскопия была только в группах А (CIN I) и Е (ДЗ) соответственно у 16,67 % и у 9,09 %. АКК 1 ст. чаще всего была в группе А (50,0 %). В группах В и Е АКК 1 ст. была у 21,43 % и у 27,27 %. Реже всего АКК 1 ст. была в группе С (8,64 %), а в группе D АКК 1 ст. отсутствовала. АКК 2 ст. чаще всего была в группе D (100,0 %), в группе С (90,12 %) и в группе В (78,57 %), а также в группе Е (63,64 %) при ДЗ. Наиболее низкой частота АКК 2 ст. (33,33 %) была при CIN I. Таким образом, только гистология позволяет поставить диагноз, при этом прослеживается высокая степень совпадения с положительным типированием на ВПЧ.

На этом фоне активность процесса, определяемая ИГХ исследованием, показала: высокий уровень пролиферации (максимальная экспрессия) выявлен у пациенток со ЗНО и в группе с CIN III. У пациенток с CIN II была умеренная пролиферация, а в группах с CIN I и с ДЗ низкая. Что касается p16/INK4a, то при CIN I ядерно-плазматическая экспрессия была низкого уровня, при CIN II, CIN III и ЗНО – умеренного. Анализ показал, что исследование экспрессии маркеров Ki-67 и p16/INK4a является значимым и информативным методом при диагностике CIN, позволяющем проводить дифференциальный диагноз.

В соответствии с дизайном, сравнили две группы: основную I группу, представленную пациентками с CIN I; CIN II; CIN III; ДЗ и C-r in situ ($n = 92$) и контрольную II группу здоровые пациентки ($n = 23$). Отличий не было по возрасту ($p > 0,05$), ИМТ ($p = 0,436$), возрасту менархе ($p = 0,492$), количеству дней менструации ($p = 0,623$) и длительности МЦ ($p = 0,749$), числу беременностей ($p = 0,941$) и родов ($p = 0,971$). Значимо отличался возраст начала ПЖ ($p = 0,013$). В основной I группе значимо чаще были ОРВИ: как частые ($p < 0,001$), так и в пубертате ($p < 0,001$), выше было число служащих ($p = 0,019$) и рабочих ($p = 0,007$), у которых работа была связана с биоотходами (2,2 %), неприятными запахами (4,3 %), с шумом (2,2 %) и перепадами температуры (2,2 %). Отличия были в использовании гормональной контрацепции: в основной I группе 26,1 % и в контрольной II группе 65,2 % ($p = 0,002$), что усугубляет дисбиоз в основной I группе. Значимо отличалось число курящих ($p = 0,006$), половых партнеров в течение жизни ($p = 0,011$). Пациентки основной I группы чаще испытывали стресс ($p = 0,003$), у них в 6,5 % была ПВИ на коже и у 22 % ПВИ была у полового партнера.

Из соматической патологии значимо отличалась частота ИМВП ($p = 0,020$). Из гинекологических заболеваний значимые отличия (с более высокими показателями в основной I группе) были в частоте БВ ($p < 0,001$), вагинитов ($p = 0,001$), цервицитов ($p < 0,001$), ВВК ($p = 0,009$) и ВЗОМТ ($p = 0,007$). Среди пациенток основной I группы в анамнезе CIN I была у 21,64 %; CIN II у 26,09 %; CIN III у 30,43 % и c-r in situ у 2,2 %. Значимая взаимосвязь была между подгруппами основной I группы и соответствующим гистологическим диагнозом ($p < 0,001$).

Предварительная биопсия у 19,57 % показала наличие CIN I; у 21,74 % CIN II; у 19,57 % CIN III; у 10,87 % НЗШМ; у 4,35 % ВБШМ. А после эксцизии у 4,35 % была CIN I; у 17,39 % CIN II; у 19,57 % CIN III; у 15,22 % лейкоплакия; у 5,4 % эрозия шейки матки; у 2,2 % рак шейки матки. Число диагнозов CIN I стало после эксцизии меньше на 15,22 %, как и диагнозов CIN II меньше на 4,35 %, а число диагнозов CIN III не изменилось. Увеличилось число

невоспалительных заболеваний шейки матки, а также диагностированы после эксцизии эрозия и рак шейки матки.

В результате диагноз CIN I при биопсии был подтвержден у 90,0 %; CIN II у 83,33 %; CIN III у 61,54 %. Анализ соответствия данных биопсии данным материала эксцизии показал, что среди всех пациенток процент совпадения составил 61,5 %, а вот при CIN III – 100 %. Выявлена сильная взаимосвязь между диагнозом и предварительной биопсией ($p < 0,001$), высокая между гистологией эксцизионного материала и подгруппами I группы ($p < 0,001$), между диагнозом и категориальными показателями ($p = 0,003$). Значимые отличия установлены между группами и результатами цитологии ($p = 0,03$). В основной I группе только у 16-го ($p = 0,01$) и у 18 ($p < 0,001$) типов имела связь с установленным диагнозом. Обнаружены погрешности в 10,0 % при постановке диагноза CIN I, 16,77 % – CIN II и 38,46 % CIN III, что может быть связано с недооценкой важности учёта типа ЗТ и дефицитом микронутриентов, недостаточным учетом состояния микробиоты влагалища.

В основной I группе определено восемнадцать (85,7 %) типов ВПЧ из 21-го, чаще это были 16 (30,43 %), 31 (13,04 %) и 44 (13,4 %) типы. Но и 6 тип обнаружен у 10,87 %; 73 и 35 типы у 8,7 %, 39 и 59 типы были у 6,52 %. Некоторые имели не один тип вируса, а два (21,74 %), три типа (6,52 %) ВПЧ и более. При этом у 39,13 % был абсолютный нормоценоз, у 32,61 % условный, у 6,52 % умеренный аэробный дисбиоз, у 15,22 % умеренный анаэробный дисбиоз, у 6,52 % выраженный анаэробный дисбиоз. Исходный статус лактобактерий показал: в основной I группе преобладали пациентки с *L. iners* (69,6 %), что соответствовало CST III, в контрольной II группе с *L. gasseri* (52,2 %) – CST II. Выявлены значимые отличия между группами в количестве пациенток с *L. crispatus*: в основной I группе у 13,0 % и в контрольной II-ой у 43,5 % ($p = 0,005$); с *L. gasseri* соответственно у 19,6 % и 52,2 % ($p = 0,006$); с *L. iners* соответственно у 69,6 % и 26,1 % ($p = 0,001$); с *L. jensenii* у 41,4 % и 8,7 % ($p = 0,005$). Количество лактобактерий в основной I группе было снижено и составило $2,7 \times 10^4 \pm 2,2 \times 10^4$.

Учитывая отсутствие четкого понимания роли микронутриентов [88, 289, 290], данные о снижении частоты БВ при повышении уровня витаминов А и Е [90, 91], благоприятное влияние цинка на репродукцию и его роль как онкопротектора [234, 299], мы определили уровни микронутриентов в группах, учитывая полиморфную картину микробиоты влагалища. Между основной I и контрольной II группами значимые отличия были в уровне витаминов А ($p < 0,001$) и D₃ ($p = 0,002$), железа ($p < 0,001$), ферритина ($p < 0,001$), цинка ($p < 0,001$), которые были ниже в основной I группе, при нормальных показателях в контрольной II группе. Уровень цинка значимо отличался от контрольной II группы (здоровые): основная I группа CIN I и контрольная II-я ($p < 0,001$), основная I CIN II и контрольная II-я ($p = 0,002$), основная I CIN III и контрольная II ($p < 0,001$), основная I ДЗ и контрольная II ($p < 0,001$). Уровень витамина D₃ значимо отличался только между основной I CIN 3 и контрольной II группой ($p = 0,03$), что подтверждает его двоякую роль. Отличался уровень витамина А между основной I CIN III и контрольной II группой ($p = 0,02$), железо между основной I CIN I и контрольной II группой ($p = 0,01$), основной I CIN II и контрольной II-ой ($p = 0,026$), основной I CIN III и контрольной II-ой ($p < 0,001$), при отсутствии различий между основной I ДЗ и контрольной II группой ($p = 0,07$). Ферритин показал значимую разницу между: основной I CIN I и контрольной II группой ($p = 0,019$), основной I CIN II и контрольной II-ой ($p < 0,001$), основной I CIN III и контрольной II-ой ($p = 0,003$), что связано с дефицитом железа. Не было выявлено отличий в уровне витамина B₉. Тотальная недостаточность цинка неблагоприятно влияет на развитие CIN, а отличие в уровне витамина D₃ между контрольной II группой и основной I CIN III, свидетельствуют об усугублении дефицита с нарастанием степени дисплазии, являясь причиной развития дисбиоза у 60,87 %, сочетаясь со снижениями цинка у 86,96 % и витамина D₃ у 42,85 %, что вполне может стать триггером развития доброкачественных и неопластических заболеваний шейки матки, на фоне нарушения микробиоты влагалища. При этом у 10,87 % обследованных основной I группы был дефицит витамина А, у 6,52 % витамина

В₉, у 4,35 % железа и у 2,2 % витамина Е. Полученные результаты были подтверждены проведенным факторным анализом, который указал на прямую высокую корреляцию развития дисплазий шейки матки и уровней глюкозы ($r = 0,73$), витамина D₃ ($r = -0,86$), витамина С ($r = -0,82$), селена ($r = 0,93$), цинка ($r = -0,87$), витамина Е ($r = 0,89$), железа ($r = 0,78$), витаминов А ($r = 0,84$) и В₉ ($r = 0,88$).

В соответствии с общепринятыми стандартами [37], в дополнение к основной тактике, основанной на степени тяжести поражения шейки матки, после проведения предварительного лечения БВ [37], назначали инозин пранобекс [22]. Основная I группа была разделена на две подгруппы: IA ($n = 50$) и IB ($n = 42$), в IA подгруппе дополнительно принимали *L. casei* DG[®], витамин D₃ дозу подбирали индивидуально, препарат железа с фолиевой кислотой, ретинола пальмитат 100000 МЕ, Альфа-Токоферола ацетат, цинка пиколинат в течение 3-х месяцев [20] с повторным курсом один раз в 6 месяцев.

В IA подгруппе, сопровождающие ПВИ симптомы были купированы в среднем на $5,4 \pm 1,2$ дня раньше, чем в IB. Через 3 месяца комплексной терапии у пациенток подгруппы IA ВПЧ элиминировал у 94,0 % (выделены ВПЧ у 3-х пациенток), а в подгруппе IB ВПЧ был у 7 (16,7 %) пациенток при элиминации вируса у 83,3 %. Таким образом, комплексная терапия стандартными методами лечения СИН (включая инозин пранобекс) и дополнительный прием микронутриентов и пробиотических лактобактерий, нормализует состояние микробиоты влагалища, что подтверждается увеличением на фоне лечения числа пациенток в IA подгруппе с *L. crispatus* (с 13,0 % до 76, %, $p < 0,001$) и снижением с *L. iners* (с 69,6 % до 12,0 %, $p < 0,001$), демонстрируя улучшение типа микробного сообщества с CST III до CST I, способствуя элиминации ВПЧ у значимо большего числа пациенток, значимо быстрее уменьшая клинические проявления ПВИ (на $5,4 \pm 1,2$ дня). У пациенток старшего возраста дополнительно назначали средства для интимной гигиены, что было показано в нашей работе [28]. Это позволило создать алгоритмы ведения пациенток, направленные на выбор диагностики и персонализированной терапии,

внедрить их в практику, проведя оценку. Внедрение алгоритмов способствовало своевременной диагностике CIN и дифференцированному выбору лечения, а также показало улучшение состояния микробиоты влагалища [27, 40, 49]. Через год на осмотр из IA и IB подгрупп пришло 100 % пациенток. ВПЧ контроль показал: в IA подгруппе отрицательный результат был у 82,0 % и в IB подгруппе у 54,76 %, что меньше в 1,5 раза. Выделены в IA подгруппе был 16 тип, а в IB подгруппе 16, 39, 56, 68, 82 и у 3 пациенток были представлены несколькими типами. В IA подгруппе через 12 месяцев дисбиоз влагалища отсутствовал, а в IB подгруппе был у 16,7 %.

Оценка методов диагностики отдает приоритет гистологии (как наиболее информативному методу, особенно при наличии ПВИ), проведению ВПЧ-типирования в возрасте от 18 лет и при ведении половой жизни от 1 года, внедрению вакцинации в календарь прививок и персонифицированному выбору терапии.

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 D₃, А, уровня сывороточного железа и включения в стандартную терапию микронутриентов и пробиотических лактобактерий.

Проведенное исследование позволяет сделать следующие **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 D₃ (42,85 %), А (10,87 %), В₉ (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 ± 208,45 мкг/л); при CIN II у 66,67 % (647,44 ± 68,43 мкг/л), который в сочетании с дефицитом железа снижает способность организма к репарации ДНК, способствуя персистенции ВПЧ и прогрессу CIN. Дефицит витамина D₃ 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 D₃ ($r = -0,86$, $p = 0,002$) и A ($r = 0,84$, $p < 0,001$), 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 микронутриентов 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 D₃, железа в связи с выявленным дефицитом данных микронутриентов. Для этого необходимо включать в комплексное обследование определение сывороточного железа, ферритина, цинка и витамина D₃.

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 сочетанном 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АКК – аномальная кольпоскопическая картина

БВ – бактериальный вагиноз

ВВК – вульво-вагинальный кандидоз

ВБШМ – воспалительные заболевания шейки матки

ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВПЧ – вирус папилломы человека

ДКК – другие кольпоскопические картины

ДДМЖ – доброкачественные дисплазии молочных желез

ДЗ – доброкачественные заболевания

ЗНО – злокачественные новообразования

ИМВП – инфекции мочевыводящих путей

НЗШМ – невоспалительные заболевания шейки матки

НМЦ – нарушение менструального цикла

ПВИ – папилломавирусная инфекция

СПЯ – синдром поликистозных яичников

ASC-H – Atypical squamous cells cannot exclude HSIL

ASC-US – Atypical squamous cells of undertermined significance

CIN – Cervical intraepithelial neoplasia

H-SIL – high-grade squamous intraepithelial lesions

L-SIL – low-grade squamous intraepithelial lesions

NILM – Negative for intraepithelial lesion or malignancy

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аминодова, И.П. Рецидивирующая дисплазия шейки матки – факторы риска и возможности их коррекции. Перспективы этапной терапии / И.П. Аминодова, Л.В. Посисеева // Тезисы I Национального конгресса «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению» (19–21 мая 2016 года, Москва). – М. : КВАЗАР, 2016. – С. 25–26.
2. Бахтияров, К.Р. Опухолевые маркеры при раке шейки матки / К.Р. Бахтияров, И.В. Павлова, А.А. Чурганова // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20(7). – С. 10–14. – DOI: 10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-7-10-14.
3. Болезни шейки матки – неочевидные последствия недостаточности мышц тазового дна / М.Р. Оразов, Л.Р. Токтар, Г.А. Каримова [и др.] // Гинекология. – 2021. – Том 23(2). – С. 131–136. – DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200778.
4. Борисов, В.В. Микроэлементы селен и цинк в организме женщины и мужчины: проблемы и решения / В.В. Борисов // Consilium Medicum. – 2018. – Т. 20(7). – С. 63–68. – DOI: 10.26442/2075-1753_2018.7.63-68.
5. Вакцинация против ВПЧ: теоретические аспекты и практические результаты профилактики рака шейки матки / Н.В. Зароченцева, О.И. Трушина, Е.Г. Новикова [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2019. – Т. 18(6). – С. 98–108. – DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-6-98-108.
6. Варианты микробных сообществ влагалища у женщин с плоскоклеточными поражениями шейки матки высокой степени / Е.Ф. Кира, А.В. Колсанова, С.М. Чечко [и др.] // Фундаментальная клиническая медицина. – 2025. – Т. 10(1). – С. 29–38. – DOI: 10.23946/2500-0764-2025-10-1-29-38.
7. Викулов, Г.Х. ВПЧ- и герпес-вирусные инфекции: эпидемиологические, патогенетические и клинико-иммунологические аспекты,

принципы диагностики и терапии / Г.Х. Викулов, С.Л. Вознесенский, Д.И. Фролкин // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2020. – Т. 14(1). – С. 102–111. – DOI: 10.17749/2313-7347.2020.14.1.102-111.

8. Влияние препарата с дииндолилметаном на течение цервикальной интраэпителиальной неоплазии, ассоциированной с ВПЧ-инфекцией, у пациенток в условиях рутинной клинической практики (исследование «ЦЕРЕРА») / И.А. Аполихина, Н.В. Зароченцева, Е.А. Горбунова [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2025. – № 3. – С. 178–188. – DOI: 10.18565/aig.2025.67.

9. Влияние стресса на репродуктивную систему женщин: патофизиология и нейроэндокринные взаимодействия / Д.А. Бирюкова, Т.С. Амян, А.А. Гависова [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2023. – № 11. – С. 36–42. – DOI: 10.18565/aig.2023.175.

10. Воспалительные болезни женских тазовых органов. Клинические рекомендации // *Акушерство и гинекология*. – 2025. – № 7 (приложение). – DOI: 10.18565/aig.2025.182.

11. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки (цервикальная интраэпителиальная неоплазия, CIN) / В.Н. Прилепская, П.Р. Абакарова, Э.Р. Довлетханова [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2021. – № 12 (приложение). – ISSN 2412-5679.

12. Вульвовагинальная атрофия и проблемы диагностики ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки и влагалища у женщин старшего возраста / Н.М. Назарова, В.Н. Прилепская, Т.Ю. Горлова [и др.] // *Медицинский оппонент*. – 2024. – Т. 2(26). – С. 43–47.

13. Гизингер, О.А. Вирус папилломы человека: патогенез и коррекция иммунных нарушений / О.А. Гизингер, В.Е. Радзинский // *Доктор.Ру*. – 2021. – Т. 20(6). – С. 80–86. – DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-80-86.

14. Джиджихия, Л.К. Преимущества и потенциал практической кольпоскопии для профилактики и лечения рака шейки матки / Л.К. Джиджихия, Н.В. Зароченцева // *Вопросы практической кольпоскопии*.

Генитальные инфекции. – 2022. – № 1. – С. 18–27. – DOI: 10.46393/27826392_2022_1_18.

15. Довлетханова, Э.Р. Опыт применения противовирусного препарата растительного происхождения у пациентов с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями / Э.Р. Довлетханова, В.Н. Прилепская // Медицинский оппонент. – 2023 – Т. 2(22). – С. 42–47.

16. Зароченцева, Н.В. Возможности применения противовирусной терапии у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями тяжелой степени (CIN II+/HSIL) при эксцизионных методах лечения / Н.В. Зароченцева, И.В. Баринаева, Л.К. Джиджихия // Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. – 2024. – № 1. – С. 44–49. – DOI: 10.56393/27826392_2024_1_18.

17. Зароченцева, Н.В. Роль кольпоскопии в диагностике и мониторинге пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями / Н.В. Зароченцева, Л.К. Джиджихия // Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. – 2024. – № 3. – С. 6–12. – DOI: 10.46393/27826392_2024_3_6-12.

18. Иммунологическое обоснование комплексной терапии пациенток с ВПЧ-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазией легкой степени / Л.В. Ткаченко, Н.И. Свиридова, Т.В. Складановская [и др.] // Медицинский Совет. – 2022. – Т. 16. – № 5. – С. 118–127. – DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-5-118-127.

19. Иммуномодулирующая терапия в комплексном лечении ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки / В.Е. Радзинский, О.А. Гизингер, О.И. Ордянец [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 6. – С. 129–138. – DOI: 10.18565/aig.2022.6.129-138.

20. Инструкция к биологически активной добавке (БАД) Цинка пиколинат 50 мг капсулы [электронный ресурс]. – URL : <https://deliherb.ru/products/now-foods-zink-picolinate-50-mg-120-veg-capsules>

21. Инструкция к препарату Девилам[®] [электронный ресурс]. – URL : <https://www.rlsnet.ru/drugs/devilam-88742>

22. Инструкция к препарату Изопринозин® [электронный ресурс]. – URL : <https://www.rlsnet.ru/drugs/izoprinozin-838>

23. Инструкция к препарату Ферлатум Фол® [электронный ресурс]. – URL : <https://www.rlsnet.ru/drugs/ferlatum-fol-32838>

24. Инструкция по применению набора реагентов для скринингового исследования микрофлоры урогенитального тракта у женщин методом ПЦР в режиме реального времени Фемофлор®. Регистрационное удостоверение № ФСР 2010/08810 от 07 июля 2016 года.

25. Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы : Сборник трудов XVI Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням им. академика В.И. Покровского (Москва, 25–27 марта 2024 г.) / ООО «Медицинское Маркетинговое Агентство», 2024. – 246 с.

26. Казакова, А.В. Роль цервикагинальной микробиоты в возникновении плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени злокачественности / А.В. Казакова, С.М. Чечко, Е.Ф. Кира // Журнал акушерства и женских болезней. – 2024. – Т. 73. – № 3. – С. 53–60. – DOI: 10.17816/JOWD624931.

27. 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. – DOI: 10.21518/ms2023-335.

28. Карахалис, Л.Ю. Менопауза. Коррекция нарушений и его 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. – DOI: 10.33029/2303-9698-2025-13-3-129-136.

29. 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. – DOI: 10.24411/2303-9698-2019-14001.

30. Качалина, О.В. Активированная глицирризиновая кислота в комплексном лечении пациенток с вагинитами и дисбиозом: результаты многоцентрового исследования / О.В. Качалина, А.А. Матузкова // Акушерство и гинекология. – 2023. – № 3. – С. 115–120. – DOI: 10.18565/aig.2023.26.

31. Кира, Е.Ф. Биологические и биохимические защитные факторы влагалища и цервикального канала: механизмы стабильности и варианты коррекции / Е.Ф. Кира, Т.В. Припутневич, Е.Е. Кира // Акушерство и гинекология. – 2025. – № 3. – С. 30–43. – DOI: 10.18565/aig.2025.33.

32. Кира, Е.Ф. История возникновения и развития кольпоскопии: 100 лет со дня представления метода / Е.Ф. Кира, Е.В. Енькова, А.В. Колсанова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2025. – Т. 74. – № 3. – С. 114–120. – DOI: 10.17816/JOWD678893.

33. Клинические рекомендации «Аногенитальная герпетическая вирусная инфекция» – А60 (А60.0, А60.1, А60.9). – М., 2021. – URL : <https://praesens.ru/rubricator/klinicheskie-rekomendatsii>

34. Клинические рекомендации «Бактериальный вагиноз». Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов». Утв. 18.04.2022, Приказ 5/205 КР. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава России (протокол № 20 от 18.03.2022), 2022.

35. Клинические рекомендации «Урогенитальные заболевания, вызванные *Mycoplasma genitalium*» – А63.8 (А63.8+N34.1; А63.8+N72). – М. – URL : <https://minzdrav.krasnodar.ru/documents>

36. Клинические рекомендации. Воспалительные болезни шейки матки, влагалища и вульвы. N72, N76.0-76.3, N77.1, T19.2 / ООО «Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ)», 2024 [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <https://drive.google.com/file/d/1Jh1RorD396FDXwTGyGX6mZAO5Z7M-8rf/view>

37. Клинических рекомендаций «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки» – N86, N87, N88.0, N88.1, N88.2, N88.4, N88.8 / Российское общество акушеров-гинекологов, 2024. – URL : <https://spnavigator.ru/document>

38. Клинышкова, Т.В. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия. Клинический разбор / Т.В. Клинышкова, Н.Б. Фролова // Гинекология. – 2023. – Т. 4(12). – С. 76–80. – DOI: 10.47407/kr2023.4.12.00334.
39. Клюкина, Л.А. Роль комбинированных гормональных контрацептивов в генезе формирования цервикальной интраэпителиальной неоплазии, ассоциированной с вирусом папилломы человека / Л.А. Клюкина, Е.А. Соснова, А.А. Ищенко // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 12. – С. 102–109. – DOI: 10.18565/aig.2021.12.102-109.
40. 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. – DOI: 10.18565/aig.2020.12.177-184.
41. Лещева, М.Ю. Актуальные аспекты этиологии и профилактики рака шейки матки / М.Ю. Лещева, Е.Ф. Астапенко, Н.В. Габбасова // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2022. – Т. 18(1). – С. 97–102. – DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-97-102.
42. Минкина, Г.Н. Бактериальный вагиноз как фактор риска цервикального канцерогенеза / Г.Н. Минкина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2024. – Т. 23(4). – С. 71–80. – DOI: 10.20953/1726-1678-2024-4-71-80.
43. Мухсинзода, Н.А. Распространенность предраковых и раковых заболеваний по результатам визуального скрининга рака шейки матки в Республике Таджикистан / Н.А. Мухсинзода, С.Г. Умарова // Вопросы онкологии. – 2023. – Т. 69(1). – С. 121–126. – DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-121-126.
44. Олейник, В.В. Влияние интравагинальной пробиотической терапии на течение папилломавирусной инфекции / В.В. Олейник, Е.А. Кремлева, А.В. Сгибнев // Бюллетень сибирской медицины. – 2021. – Т. 20(4). – С. 11–17. – DOI: 10.20538/1682-0363-2021-4-11-17.
45. Оптимизация обследования пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями, инфицированных вирусом папилломы

человека / Зуева Т.П., Карахалис Л.Ю., Енькова Е.В. [и др.] // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2013. – Т. 12. – № 1. – С. 185–187.

46. Оценка инфицированности высококанцерогенными типами вируса папилломы человека по данным скрининга / И.А. Булатова, Т.П. Шевлюкова, О.Ю. Ненашева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 10. – С. 112–117. – DOI: 10.18565/aig.2021.10.112-117.

47. Пахарукова, М.И. Сравнительный анализ эффективности цитологического метода исследования в диагностике плоскоклеточной карциномы вульвы и шейки матки / М.И. Пахарукова, Б.Г. Юшков // Новости клинической цитологии России. – 2024. – Т. 28(3). – С. 05–09. – DOI: 10.24412/1562-4943-2024-3-0001.

48. 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. – DOI: 10.46393/27826392_2025_3_29-36.

49. Повышение эффективности лечения заболеваний, вызванных вирусом простого герпеса / Л.Ю. Карахалис, Е.И. Стебло, Ю.С. Пономарева [и др.] // Проблемы репродукции. – 2020. – Т. 26. – № 2. – С. 79–86. – DOI: 10.17116/repro20202602179.

50. Предикторы предраковых заболеваний шейки матки / Е.А. Росюк, Т.А. Обоскалова, М.Г. Аскерова [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2024. – Т. 23(2). – С. 33–40. – DOI: 10.52420/umj.23.2.33.

51. Применение вагинальных свечей с дииндолилметаном при дисплазиях шейки матки в клинической практике / Е.Ф. Кира, А.Г. Тян, С.В. Фирстова [и др.] // Вестник МЕДСИ. – 2023. – Т. 10. – № 1(33). – С. 36–39. – DOI: 10.33029/2949-4613-2023-10-1-36-39.

52. Применение молекулярно-генетических методов для диагностики и прогноза развития дисплазии тяжёлой степени и рака шейки матки / О.В. Бурменская, Н.М. Назарова, Е.Г. Сычева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 10. – С. 85–92. – DOI: 10.18565/aig.2021.10.85-92.

53. Прогностическое значение маркеров Ki-67 и P16/INK4a в гистологической диагностике степени дисплазии шейки матки / Т.А. Димитриади, Д.В. Бурцев, Е.А. Дженкова [и др.] // Исследования и практика в медицине. – 2020. – Т. 7. – № 1. – С. 8–15. – DOI: 10.17709/2409-2231-2020-7-1-1.

54. Пути заражения ВПЧ у девочек разного возраста / И.В. Караченцова, Е.В. Сибирская, В.М. Денисовец [и др.] // Детские инфекции. – 2025. – Т. 24(1). – С. 37–42. – DOI: org/10.22627/2072-8107-2025-24-1-37-42.

55. Распространенность вируса папилломы человека (*Papillomaviridae*; *Human papillomavirus*) высокого канцерогенного риска по результатам скрининга 3 анатомических локусов у мужчин, стратифицированных по сексуальному поведению и ВИЧ-статусу / А.А. Попова, Э.А. Домонова, А.В. Покровская [и др.] // Problems of Virology (Voprosy virusologii). – 2021. – Т. 66(3). – С. 217–226. – DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-53>.

56. Резолюция Совета экспертов в области акушерства-гинекологии, микробиологии и фармакологии «Возможности антибактериальной терапии у пациенток со смешанными инфекциями влагалища и шейки матки» // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2024. – Т. 12(4). – С. 74–79. – DOI: 10.33029/2303-9698-2024-12-4-74-79.

57. Ретроспективное одномоментное эпидемиологическое исследование предраковых состояний, связанных с вирусом папилломы человека, и аногенитальных бородавок у пациентов, посещающих специализированные клиники в Российской Федерации / Н.И. Брико, П.Д. Лопухов, Н.В. Зароченцева [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2024. – Т. 79. – № 2. – С. 158–167. – DOI: 10.15690/vramn15266.

58. Роль вируса папилломы человека возможно высокого канцерогенного риска в развитии злокачественной патологии шейки матки: систематический обзор и мета-анализ / Н.А. Виноградова, Э.А. Домонова, М.А. Винокуров [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2023. – Т. 13(4). – С. 106–114. – DOI: 10.18565/epidem.2023.13.4.106-14.

59. Скворцова, Е.С. Основные тенденции табакокурения среди российских подростков за 20 лет XXI века / Е.С. Скворцова, Н.П. Лушкина // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15(1). – С. 76–87. – DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(1).76-87.

60. Скрининг рака шейки матки – нерешенные проблемы / А.Д. Каприн, Е.Г. Новикова, О.И. Трушина [и др.] // «Исследования и практика в медицине». – 2015. – Т. 2. – № 1. – С. 36–40.

61. Современное состояние проблемы оценки качества жизни у больных раком шейки матки после органосохраняющего лечения / О.С. Диль, А.Л. Чернышова, Л.Н. Балацкая [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2024. – Т. 20(2). – С. 113–119. – DOI: 10.17650/1994-4098-2024-16-2-113-119.

62. Сопоставление результатов клинических и морфологических методов исследований при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки (ретроспективное исследование) / Д.И. Атгоева, А.В. Асатурова, Н.М. Назарова [и др.] // Гинекология. – 2021. – Т. 23(1). – С. 78–82. – DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200647.

63. Сравнительная характеристика оксидативного стресса при раке шейки матки на разных клинических стадиях заболевания / И.И. Антонеева, Т.П. Генинг, Д.Р. Арсланова [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2011. – № 4. – С. 55–58. – DOI: 10.17650/1994-4098-2011-0-4-55-58.

64. Сычева, Е.Г. Диагностические и прогностические маркеры в ранней диагностике предраковых образований шейки матки у пациенток с «малыми» формами поражения / Е.Г. Сычева, Н.М. Назарова, В.Н. Прилепская // Медицинский оппонент. – 2023. – Т. 4(24). – С. 35–39.

65. Халафян, А.А. STATISTICA 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей / А.А. Халафян. – М. : Бином, 2010. – 491 с.

66. Хрянин, А.А. Современные представления о папилломавирусной инфекции: эпидемиология и тактика ведения пациенток с аногенитальными бородавками / А.А. Хрянин, Н.И. Тапильская, Г.Ю. Кнорринг // Клиническая

дерматология и венерология. – 2020. – Т. 19(5). – С. 719–728. – DOI: 10.17116/kinderma202019051719.

67. Цервикальный скрининг и искусственный интеллект / А.В. Колсанова, С.М. Чечко, Е.Ф. Кира [и др.] // Наука и инновационная в медицине. – 2024. – Т. 9. – № 4. – С. 246–250. – DOI: 10.35693/SIM640828.

68. Эффекты комбинированной оральной контрацепции на микробиоту влагалища / Р.И. Габидуллина, Р.Р. Багирли, А.М. Шарапова [и др.] // Практическая медицина. – 2018. – Т. 16(6). – С. 106–110.

69. A comprehensive study on the multi-class cervical cancer diagnostic prediction on pap smear images using a fusion-based decision from ensemble deep convolutional neural network / E. Hussain, L.B. Mahanta, C.R. Das [et al.] // Tissue Cell. – 2020. – Vol. 65. – P. 101347. – DOI: 10.1016/j.tice.2020.101347.

70. A lightweight xAI approach to cervical cancer classification / J. Civit-Masot, F. Luna-Perejon, L. Miñoz-Saavedra [et al.] // Med Biol Eng Comput. – 2024. – Vol. 62(8). – P. 2281–2304. – DOI: 10.1007/s11517-024-03063-6.

71. Abbe, C. Bacterial vaginosis: a review of approaches to treatment and prevention / C. Abbe, C.M. Mitchell // Front Reprod Health. – 2023. – Vol. 5. – P. 1100029. – DOI: 10.3389/frph.2023.1100029.

72. Aberrant cervical innate immunity predicts onset of dysbiosis and sexually transmitted infections in women of reproductive age / R.N. Fichorova, C.S. Morrison, P-L. Chen [et al.] // PLoS One. – 2020. – Vol. 15(1). – P. e0224359. – DOI: 10.1371/journal.pone.0224369.

73. Access to colposcopy in the State of São Paulo, Brazil: probabilistic linkage study of administrative data / L.F. Buss, L. Cury, C.M. Ribeiro [et al.] // Cad Saude Publica. – 2022. – Vol. 38(1). – P. e00304820. – DOI: 10.1590/0102-311X00304820.

74. Acetic acid and iodine staining for determining malignancy in solid tumors / M.I.A. Putri, S.S. Panigoro, A.S. Harahap [et al.] // Asian Pac J Cancer Prev. – 2021. – Vol. 22(2). – P. 463–469. – DOI: 10.31557/APJCP.2021.22.2.463.

75. Acquisition, prevalence and clearance of type-specific human papillomavirus infections in young sexually active Indian women: a community-

based multicentric cohort study / R. Muwonge, P. Basu, T. Gheit [et al.] // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15(12). – P. e0244242. – DOI: 10.1371/journal.pone.0244242.

76. Adherent biofilms in bacterial vaginosis / A. Swidssinski, W. Mendling, V. Loening-Baucke [et al.] // *Obstet Gynecol*. – 2005. – Vol. 106(5 Pt 1). – P. 1013–1023. – DOI: 10.1097/01.AOG.0000183594.45524.d2.

77. Alshahrani, M.S. Characters of bacterial vaginosis and association with dyspareunia and dysuria in pregnant women in Saudi Arabia / M.S. Alshahrani // *Int J Womens Health*. – 2023. – Vol. 15. – P. 1901–1908. – DOI: 10.2147/IJWH.S440147.

78. Altered vaginal microbiota composition correlates with human papillomavirus and mucosal immune responses in women with symptomatic cervical ectopy / M. López-Filloo, F.J. Cortez, T. Gheit [et al.] // *Front Cell Infect Microbiol*. – 2022. – Vol. 12. – P. 884272. – DOI: 3389/fcimb.2022.884272.

79. Amabebe, E. Psychosocial stress, cortisol levels, and maintenance of vaginal health / E. Amabebe, D.O.C. Anumba // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2018. – Vol. 9. – P. 568. – DOI: 10.3389/fendo.2018.00568.

80. An updated conceptual model on the pathogenesis of bacterial vaginosis / C.A. Muzny, C.M. Taylor, W.E. Swords [et al.] // *J Infect Dis*. – 2019. – Vol. 220(9). – P. 1399–1405. – DOI: 10.1093/infdis/jiz342.

81. Analysis of HPV genotypes and liquid-based cervical cytology: results from a tertiary academic center in Northwestern Turkey / E. Çaliskan, S.K. Coskun, C.E. Öztürk [et al.] // *Jpn J Infect Dis*. – 2021. – Vol. 74(1). – P. 69-72. – DOI: 10.7883/yoken.JJID.2020.072.

82. Anticancer effect of bacteria on cervical cancer: molecular aspects and therapeutic implications / S. Pourmollaei, A. Barzegari, A. Farshbaf-Khalili [et al.] // *Life Sci*. – 2020. – Vol. 246. – P. 117413. – DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117413.

83. Antimicrobial peptides of the vaginal innate immunity and their role in the fight against sexually transmitted diseases / H. Madanchi, M. Shoushtari, H.H. Kashani [et al.] // *New Microbes New Infect*. – 2019. – Vol. 34. – P. 100627. – DOI: 10.1016/j.nmni.2019.100627.

84. Application of probiotics in cervical cancer infections to enhance the immune response / Y. Supriya, S. Sivamalar, D. Nallusamy [et al.] // *Microb Pathol.* – 2024. – Vol. 193. – P. 106764. – DOI: 10.1016/j.micpath.2024.106764.

85. Armstrong, E. Beyond bacterial vaginosis: vaginal lactobacilli and HIV risk / E. Armstrong, R. Kaul // *Microbiome.* – 2021. – Vol. 9(1). – P. 239. – DOI: 10.1186/s40168-021-01183-x.

86. Artificial intelligence in cervical cancer screening and diagnosis / X. Hou, G. Shen, L. Zhou [et al.] // *Front Oncol.* – 2022. – Vol. 12. – P. 851367. – DOI: 10.3389/fonc.2022.851367.

87. Artificial intelligence-based cervical cancer screening on images taken during visual inspection with acetic acid: a systematic review / R. Viñals, M. Jonnalagedda, P. Petignat [et al.] // *Diagnostics (Basel).* – 2023. – Vol. 13(5). – P. 836. – DOI: 10.3390/diagnostics13050836.

88. Association between bacterial vaginosis and 25-hydroxy vitamin D: a case-control study / S.F. Mojtahedi, A. Mohammadzadeh, F. Mohammadzadeh [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2023. – Vol. 23(1). – P. 208. – DOI: 10.1186/s12879-023-08120-3.

89. Association between common vaginal infections and cervical non-human papillomavirus (HPV) 16/18 infection in HPV-vaccinated women / S-Y. Hu, S.H. Tsang, F. Chen [et al.] // *J Infect Dis.* – 2021. – Vol. 223(3). – P. 445–451. – DOI: 10.1093/infdis/jiaa384.

90. Association between dietary patterns and bacterial vaginosis: a case-control study / M. Noormohammadi, G. Eslamian, S.N. Kazemi [et al.] // *Sci Rep.* – 2022. – Vol. 12(1). – P. 12199. – DOI: 10.1038/s41598-022-16505-8.

91. Association between serum carotenoids and bacterial vaginosis infection among American women / M-Z. Tan, Y-X. Feng, D-Y. Hong [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2024. – Vol. 24(1). – P. 20. – DOI: 10.1186/s12879-023-08908-3.

92. Association of bacterial vaginosis and human papilloma virus infection with cervical squamous intraepithelial lesions / W. Dahoud, C.W. Michael, H. Gokozan [et al.] // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2019. – Vol. 152(2). – P. 185–189. – DOI: 10.1093/ajcp/aqz021.

93. Association of cervical dysbacteriosis, HPV oncogene expression, and cervical lesion progression / H. Liu, H. Liang, D. Li [et al.] // *Microbiol Spectr.* – 2022. – Vol. 10(5). – P. e0015122. – DOI: 10.1128/spectrum.00151-22.

94. Association of high-risk human papillomavirus infection duration and cervical lesions with vaginal microbiota composition / J. Liu, M. Luo, Y. Zhang [et al.] // *Ann Transl Med.* – 2020. – Vol. 8(18). – P. 1161. – DOI: 10.21037/atm-20-5832.

95. Associations between dietary micronutrient intake and molecular – bacterial vaginosis / S. Tuddenham, K.G. Ghanem, L.E. Caulfield [et al.] // *Reprod Health.* – 2019. – Vol. 16(1). – P. 151. – DOI: 10.1186/s12978-019-0814-6.

96. Associations of sexually transmitted infections and bacterial vaginosis with abnormal cervical cytology: a cross-sectional survey with 9090 community women in China / W. Li, L-L. Liu, Z-Z Luo [et al.] // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 15(3). – P. e0230712. – DOI: 10.1371/journal.pone.0230712.

97. Bacterial vaginosis and cervical human papillomavirus infection in young and adult women: a systematic review and meta-analysis / B.C.T. Martins, R.A. Guimarães, R.R.F. Alves [et al.] // *Rev Saude Publica.* – 2023. – Vol. 56. – P. 113. – DOI: 10.11606/s1518-8787.2022056004412.

98. Bacterial vaginosis and post-operative infections / A. Ziogou, E. Ziogos, I. Giannakodimos [et al.] // *Healthcare (Basel).* – 2023. – Vol. 11(9). – P. 1218. – DOI: 10.3390/healthcare11091218.

99. Bacterial vaginosis modifies the association between hormonal contraception and HIV acquisition / L.B. Haddad, K.M. Wall, W. Kilembe [et al.] // *AIDS.* – 2018. – Vol. 32(5). – P. 595–604. – DOI: 10.1097/QAD.0000000000001741.

100. Bacterial vaginosis, vulvovaginal candidiasis and trichomonal vaginitis among reproductive-aged women seeking primary healthcare in Sana'a city, Yemen / M. Abdul-Aziz, M.A.K. Mahdy, R. Abdul-Ghani [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2019. – Vol. 19(1). – P. 879. – DOI: 10.1186/s12879-019-4549-3.

101. Bacterial vaginosis, vulvovaginal candidiasis, and trichomonal vaginitis in reproductive-age women in Yunnan, China: a descriptive study / T. Zhao, X. Xiao,

L. Xiao [et al.] // *J Obstet Gynaecol.* – 2022. – Vol. 42(7). – P. 3187–3192. – DOI: 10.1080/01443615.2022.2109134.

102. Biological agents / IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans // *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* – 2012. – Vol. 100(Pt B). – P. 1–441. – PMID: PMC4781184.

103. Böhning, J. The role of filamentous matrix molecules in shaping the architecture and emergent properties of bacterial biofilms / J. Böhning, A.K. Tarafder, T.A.M. Bharat // *Biochem.* – 2024. – Vol. 481(4). – P. 245–263. – DOI: 10.1042/BCJ20210301.

104. Burness, J.V. Cervical colposcopy: indications and risk assessment / J.V. Burness, J.M. Schroeder, J.B. Warren // *Am Fam Physician.* – 2020. – Vol. 102(1). – P. 39–48. PMID: 32603071.

105. Cancer microbiology / D. DiMaio, B. Emu, A.L. Goodman [et al.] // *J Natl Cancer Inst.* – 2022. – Vol. 114(5). – P. 651–663. – DOI: 10.1093/jnci/djab212.

106. Cancer statistics for the year 2020: an overview / J. Ferlay, M. Colombet, I. Soerjomataram [et al.] // *Int J Cancer.* – 2021. – Apr5. – DOI: 10.1002/ijc.33588. Online ahead of print.

107. Cervical cancer screening / *IARC Handbooks of Cancer Prevention.* – 2022. – V. 456. – P. ISBN-13: 978-9283230243 (pdf).

108. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from American Cancer Society / E.T.H. Fontham, A.M.D. Wolf, T.R. Church [et al.] // *CA Cancer J Clin.* – 2020. – Vol. 70(5). – P. 321–346. – DOI: 10.3322/caac.21628.

109. Cervical cancer screening: past, present, and future / S.L. Bedell, L.S. Goldstein, A.R. Goldstein [et al.] // *Sex Med Rev.* – 2020. – Vol. 8(1). – P. 28–37. – DOI: 10.1016/j.sxmr.2019.09.005.

110. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity / A. Mitra, D.A. MacIntyre, Y.S. Lee [et al.] // *Sci. Rep.* – 2015. – Vol. 5. – P. 16865. – DOI: 10.1038/srep16865.

111. Chang, A.R. 'Erosion' of the uterine cervix; an anachronism / A.R. Chang // *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* – 1991. – Vol. 31(4). – P. 358–362. – DOI: 10.1111/j.1479-828x.1991.tb02822.x.

112. Changes in the vaginal microbiome during pregnancy and the postpartum period in South African women: a longitudinal study / K.T. Li, F. Li, H. Jaspan [et al.] // *Reprod Sci.* – 2024. – Vol. 31(1). – P. 275–287. – DOI: 10.1007/s43032-023-01351-4.

113. Changes in the vaginal microbiota following antibiotic treatment for *Mycoplasma genitalium*, *Chlamydia trachomatis* and bacterial vaginosis / P. Ahrens, L. O'Brien Anderson, B. Lilje [et al.] // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 15(7). – P. e0236036. – DOI: 10.1371/journal.pone.0236036.

114. Changes in vaginal microbiome in pregnant and nonpregnant women with bacterial vaginosis: towards microbiome diagnostics? / I. Mohamed, S. Zakeer, M. Azab [et al.] // *OMICS.* – 2020. – Vol. 24(10). – P. 602–614. – DOI: 10.1089/omi.2020.0096.

115. Characteristics of vaginal microbes and classification of the vaginal microbiome / B. Zhu, K.M. Spaine, L. Edupuganti [et al.] // *bioRxiv.* – 2023. – 2023.08.16.553525. – DOI: 10.1101/2023.08.16.553525.

116. Chatterjee, P.B. Evolution of pathological techniques for the screening of cervical cancer: a comprehensive review / P.B. Chatterjee, S.R. Hingway, K.M. Hiwale // *Cureus.* – 2024. – Vol. 16(5). – P. e60769. – DOI: 10.7759/cureus.60769.

117. Chaudhary, P.P. Does “all disease begin in the gut”? The gut-organ cross talk in the microbiome / P.P. Chaudhary, M. Kaur, I.A. Myles // *Appl Microbiol Biotechnol.* – 2024. – Vol. 108(1). – P. 339. – DOI: 10.1007/s00253-024-13180-9.

118. Choi, M.W. Mechanisms of mucosal immunity at the female reproductive tract involved in defense against HIV infection / M.W. Choi, C.A. Isidoro, A. Gillgrass // *Curr Opin Virol.* – 2024. – Vol. 66. – P. 101398. – DOI: 10.1016/j.coviro.2024.101398.

119. Colposcopy in the primary health care: a scoping review / V.A. Benites, Zapata, E.A. Hernandez-Bustamante [et al.] // *J Prim Care Community Health*. – 2023. – Vol. 14. – P. 21501319231198942. – DOI: 10.1177/21501319231198942.
120. Comparison of the vaginal microbiota in postmenopausal Black and White women / P.L. Hudson, W. Ling, M.C. Wu [et al.] // *J Infect Dis*. – 2021. – Vol. 224(11). – P. 1945–1949. – DOI: 10.1093/infdis/jiaa780.
121. Contraceptive rings promote vaginal lactobacilli in a high bacterial vaginosis prevalence population: A randomised, open-label longitudinal study in Rwandan women / T. Crucitti, L. Hardy, J. van de Wijert [et al.] // *PLoS One*. – 2018. – Vol. 13(7). – P. e0201003. – DOI: 10.1371/journal.pone.0201003.
122. Correlation between HPV-negative cervical lesions and cervical microenvironment / J-J. Zheng, J-R. Miao, Q. Wu [et al.] // *Taiwan J Obstet Gynecol*. – 2020. – Vol. 59(6). – P. 855–861. – DOI: 10.1016/j.tjog.2020.08.002.
123. Correlation between the diversity of vaginal microbiota and the risk of high-risk human papillomavirus infection / X-P. Chao, T-T. Sun, S. Wang [et al.] // *Int J Gynecol Cancer*. – 2019. – Vol. 29(1). – P. 28–34. – DOI: 10.1136/ijgc-2018-000032.
124. Das, S. Inhibiting pathogenicity of vaginal *Candida albicans* by lactic acid bacteria and MS analysis of their extracellular compounds / S. Das, B.K. Konwar // *APMIS*. – 2024. – Vol. 132(3). – P. 161–186. – DOI: 10.1111/apm.13365.
125. de Petrillo, A.D. The evolution of the subspeciality of gynaecologic oncology in Canada and the GOC / A.D. de Petrillo, M. Fung-Kee-Fung, H. Allen // *J Obstet Gynaecol Can*. – 2019. – Vol. 41(Suppl. 2). – P. S231–233. – DOI: 10.1016/j.jogc.2019.09.005.
126. Deep learning based cervical screening by the cross-modal integration of colposcopy, cytology, and HPV test / L. Fu, W. Xia, W. Shi [et al.] // *Int J Med Inform*. – 2022. – Vol. 159. – P. 104675. – DOI: 10.1016/j.ijmedinf.2021.104675.
127. Defensin-lipid interactions in membrane targeting: mechanisms of action and opportunities for the development of antimicrobial and anticancer therapeutics /

M.J.A. Hein, M. Kvensakul, F.T. Lay [et al.] // *Biochem Soc Trans.* – 2022. – Vol. 50(1). – P. 423–437. – DOI: 10.1042/BST20200884.

128. Defining vaginal community dynamics: daily microbiome transitions, the role of menstruation, bacteriophages, and bacterial genes / L.W. Hugerth, M.C. Krog, K. Vomstein [et al.] // *Microbiome.* – 2024. – Vol. 12(1). – P. 153. – DOI: 10.1186/s40168-024-01870-5.

129. Detecting *Ureaplasma urealyticum* among HIV-infected women with or without human papillomavirus using real-time PCR with the ANYLEX™ II STI-7 assay system / J. Taylor, P. P.S. Ossei, K. Pradhan [et al.] // *J Talibah Univ Med Sci.* – 2019. – Vol. 14(3). – P. 295–299. – DOI: 10.1016/j.tumed.2019.04.001.

130. Development of human papillomavirus and its detection methods (review) / J. Jin, S. Li, H. Huang [et al.] // *Exp Ther Med.* – 2024. – Vol. 28(4). – P. 382. – DOI: 10.3892/etm.2024.12671.

131. Disturbances of vaginal microbiome composition in human papillomavirus infection and cervical cancerogenesis: a qualitative systematic review / M. Wu, H. Li, H. Yu [et al.] // *Front Oncol.* – 2022. – Vol. 12. – P. 941741. – DOI: 10.3389/fonc.2022.941741.

132. Dothard, M.I. The effect of hormone replacement therapy on the microbiomes of postmenopausal women / M.I. Dothard, S.M. Allard, J.A. Gillbert // *Climacteric.* – 2023. – Vol. 26(3). – P. 182–192. – DOI: 10.1080/136971137.2023.2173568.

133. Emended description of *Gardnerella vaginalis* and description of *Gardnerella leolodi* sp. nov., *Gardnerella pioti* sp. nov. and *Gardnerella swidsinskii* sp. nov., with delineation of 13 genomic species within genus *Gardnerella* / M. Vaneechoutte, A. Guschin, L. van Simaey [et al.] // *Int J Syst Evol Microbiol.* – 2019. – Vol. 69(3). – P. 679–687. – DOI: 10.1099/ijsem.0.003200.

134. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods / J. Ferlay, M. Colombet, I. Soerjomataram [et al.] // *Int J Cancer.* – 2019. – Vol. 144(8). – P. 1941–1953. – DOI: 10.1002/ijc.31937.

135. European consensus statement on expert colposcopy / A.E. McGee, T. Alibegashvili, K. Elfgrén [et al.] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2023. – Vol. 290. – P. 27–37. – DOI: 10.1016/j.ejogrb.2023.08.369.

136. Evaluation of the inhibitory effects of *Lactobacillus gasseri* and *Lactobacillus crispatus* on the adhesion of seven common lower genital tract infection – causing pathogens to vaginal epithelial cells / Y. He, X. Niu, B. Wang [et al.] // Front Med (Lausanne). – 2020. – Vol. 7. – P. 284. – DOI: 10.3389/fmed.2020.00284.

137. Exploring racial disparities on the association between allostatic load and cancer mortality: A retrospective cohort analysis of NHANES, 1988 through 2019 / J.X. Moore, S.E. Andrzejak, M.S. Bevel [et al.] // SSM Popul Health. – 2022. – Vol. 19. – P. 101185. – DOI: 10.1016/j.ssmph.2022.101185.

138. Expression and function of host defense peptides at inflammation sites / S.V. Prasad, K. Fiedoruk, T. Daniluk [et al.] // Int J Mol Sci. – 2019. – Vol. 21(1). – P. 104. – DOI: 10.3390/ijms21010104.

139. Expression of CD4+ and CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes in oral squamous cell carcinoma and their relationship with clinicopathological parameters: a cross-sectional study / S.M. Jeyapriya, A.M. Mohan, M.S. Kumar [et al.] // Cureus. – 2024. – Vol. 16(4). – P. e58748. – DOI: 10.7759/cureus.58748.

140. Factors associated with timely colposcopy following an abnormal cervical cancer test result / S. Feldman, J.M. Lykken, J.S. Haas [et al.] // Prev Med. – 2022. – Vol. 164. – P. 107307. – DOI: 10.1016/j.ypmed.2022.107307.

141. FDA approves first orally administered fecal microbiota product for the prevention of recurrence of *Clostridioides difficile* infection 2023. – URL : <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-orally-administered-fecal-microbiota-product-prevention-recurrence-clostridioides>

142. FDA: new approaches in the evaluation for high-risk human papillomavirus nucleic acid detection devices (2019). – URL : <https://www.fda.gov/media/122799/download> (Accessed: August 30, 2024).

143. Fredricsson, B. Can Gardnerella vaginalis and anaerobic curved rods attach to vaginal epithelial cells, resulting in clue cells? / B. Fredricsson, A.K. Möller,

C.E. Nord // Scand J Urol Nephrol Suppl. – 1984. – Vol. 86. – P. 195–199. – PMID: 6336133.

144. From gut to hormones: unraveling the role of gut microbiota in (phyto)estrogen modulation in health and disease / N. Kumari, R. Kumari, A. Dua [et al.] // Mol Nutr Food Res. – 2024. – Vol. 68(6). – P. e2300688. – DOI: 10.1002/mnfr.202300688.

145. Gardnerella and vaginal health: the truth is out there / A.S. Rosca, J. Castro, L.G.V. Sousa [et al.] // FEMS Microbiol Rev. – 2020. – Vol. 44(1). – P. 73–105. – DOI: 10.1093/femsre/fuz027.

146. Gardnerella species and their association with bacterial vaginosis / M.M. Munch, S.M. Strenk, S. Srinivasan [et al.] // J Infect Dis. – 2024. – Vol. 230(1). – P. e171–e181. – DOI: 10.1093/infdis/ijae026.

147. Gardnerella vaginalis dominates multi-species biofilms in both pre-conditioned and competitive in vitro biofilm formation models / A.S. Rosca, J. Castro, Å. França [et al.] // Microb Ecol. – 2022. – Vol. 84(4). – P. 1278–1287. – DOI: 10.1007/s00248-021-01917-2.

148. Gau, J-T. Serum zink concentrations of adults in an outpatient clinic and risk factors associated with zink deficiency / J-T. Gau, C. Ebersbacher, T-C. Kao // J Am Osteopath Assoc. – 2020. – Vol. 120(11). – P. 796–805. – DOI: 10.7556/jaoa.2020.138.

149. Gaziano, R. The interplay between *Candida albicans*, vaginal mucosa, host immunity and resident microbiota in health and disease: an overview and future perspectives / R. Gaziano, S. Sabbatini, C. Monari // Microorganisms. – 2023. – Vol. 11(5). – P. 1211. – DOI: 10.3390/microorganisms11051211.

150. Genotype distribution and prevalence of human papillomavirus among women with cervical cytological abnormalities in Xinjiang, China / J. Wang, D. Tang, J. Wang [et al.] // Hum Vaccin Immunother. – 2019. – Vol. 15(7-8). – P. 1889–1896. – DOI: 10.1080/21645515.2019.1578598.

151. Global perspectives on the burden of sexually transmitted diseases: a narrative review / C. Elendu, D.C. Amaechi, I.D. Elendu [et al.] // Medicine

(Baltimore). – 2024. – Vol. 103(20). – P. e38199. – DOI: 10.1097/MD.00000000000038199.

152. Gómez-García, A.M. The microbiota in cancer: a secondary player or a protagonist? / A.M. Gómez-García, F.L. Muñoz, E. García-Rico // *Curr Issues Mol Biol.* – 2024. – Vol. 46(8). – P. 7812–7831. – DOI: 10.3390/cimb46080463.

153. Gullen, T.S. Cancer of the uterus: its pathology, symptomatology, diagnosis and treatment: also the pathology and diseases of the endometrium / T.S. Gullen. D Appleton and Company, New York. – 1900. – 774 p. – URL : <https://archive.org/details/cancerofuterusit00cull/page/n21/mode/2up>

154. Harnessing the power within: engineering the microbiome for enhanced gynecologic health / C. Brennan, K. Chan, T. Kumar [et al.] // *Reprod Fertil.* – 2024. – Vol. 5(2). – P. e230060. – DOI: 10.1530/RAF-23-0060.

155. Hermann Lebert (1813-1878): a pioneer of diagnostic pathology / H. Pickel, O. Reich, R. Winter [et al.] // *Virchows Arch.* – 2009. – Vol. 455(3). – P. 301–305. – DOI: 10.1007/s00428-009-0820-0.

156. High global burden and cost of bacterial vaginosis: a symptomatic review and meta-analysis / K. Peebles, J. Velloza, J.E. Balkus [et al.] // *Sex Transm Dis.* – 2019. – Vol. 46(5). – P. 304–311. – DOI: 10.1097/OLQ.0000000000000972.

157. High-risk human papillomavirus genotyping in women with atypical squamous cells of undetermined significance / P. Ittiamornlert, N. Jareemit, R. Phianpiset [et al.] // *Sci Rep.* – 2023. – Vol. 13(1). – P. 12134. – DOI: 10.1038/s41598-023-39206-2.

158. Hormonal contraception is associated with a reduced risk of bacterial vaginosis: A systematic review and meta-analysis / L.A. Vodstrcil, J.S. Hocking, M. Law [et al.] // *PLoS ONE.* – 2013. – Vol. 8(9). – P. e73055. – DOI: 10.1371/journal.pone.0073055.

159. Human papillomavirus (HPV) in pregnancy – An update / V.N. Chilaka, O.B. Navti, M. Al Beloushi [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2021. – Vol. 264. – P. 340–348. – DOI: 10.1016/j.ejorgrb.2021.07.053.

160. Human papillomavirus and cervical cancer in the microbial world: exploring the vaginal microecology / Z. Zhang, Q. Ma, L. Zhang [et al.] // *Front*

Cell Infect Microbiol. – 2024. – Vol. 14. – P. 1325500. – DOI: 10.3389/fcimb.2024.1325500.

161. Human papillomavirus and infertility / V. Jeršovienė, Ž. Gudlevičienė, J. Rimienė [et al.] // Medicina (Kanas). – 2019. – Vol. 55(7). – P. 377. – DOI: 10.3390/medicina55070377.

162. Human papillomavirus *Chlamydia trachomatis* in oral and genital mucosa of women with normal and abnormal cervical cytology / J.P. Mosmann, S. Zayas, A.X. Kiguen [et al.] // BMC Infect Dis. – 2021. – Vol. 21(1). – P. 422. – DOI: 10.1186/s12879-021-06118-3.

163. Human papillomavirus infection: epidemiology, biology, host interactions, cancer development, prevention, and therapeutics / J. Wolf, L.F. Kist, S.B. Pereira [et al.] // Rev Med Virol. – 2024. – Vol. 34(3). – P. e2537. – DOI: 10.1002/rmv.2537.

164. Human trial for the effect of plasma-activated water spray on vaginal cleaning in patients with bacterial vaginosis / Y. Jang, J. Bok, D.K. Ahn [et al.] // Med Sci (Basel). – 2022. – Vol. 10(2). – P. 33. – DOI: 10.3390/medsci10020033.

165. Identification of HPV oncogene and host cell differentiation associated cellular heterogeneity in cervical cancer via single-cell transcriptomic analysis / Y. Li, C. Wang, A. Ma [et al.] // J Med Virol. – 2023. – Vol. 95(8). – P. e29060. – DOI: 10.1002/jmv.29060.

166. Impact of a lactobacilli-containing gel on vulvovaginal candidosis and the vaginal microbiome / E.F.M. Oerlemans, G. Bellen, I. Claes [et al.] // Sci Rep. – 2020. – Vol. 10(1). – P. 7976. – DOI: 10.1038/s41598-020-64705-x.

167. Improved treatment of vulvovaginal candidiasis with Clotrimazole plus probiotic Lacidophilin vaginal capsules: a prospective, real-world study / X. Zeng, R. An, H. Li [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2023. – Vol. 102(1). – P. e32664. – DOI: 10.1097/MD.00000000000032664.

168. In vitro biofilms formation of *Gardnerella vaginalis* and *Escherichia coli* associated with bacterial vaginosis and aerobic vaginitis / X. Shang, H. Bai, L. Fan [et al.] // Front Cell Infect Microbiol. – 2024. – Vol. 14. – P. 1387414. – DOI: 10.3389/fcimb.2024.1387414.

169. In vitro interactions within a biofilm containing three species found in bacterial vaginosis (BV) support the higher antimicrobial tolerance associated with BV recurrence / A.S. Rosca, J. Castro, L.G.V. Sousa [et al.] // J Antimicrob Chemother. – 2022. – Vol. 77(8). – P. 2183–2190. – DOI: 10.1093/jac/dkac155.

170. Insight into the ecology of vaginal bacteria through integrative analysis of metagenomic and metatranscriptomic data / M.T. France, L. Fu, L. Rutt [et al.] // Genome Biol. – 2022. – Vol. 23(1). – P. 66. – DOI: 10.1186/s13059-022-02635-9.

171. Insights into innate immune cell evasion by *Chlamydia trachomatis* / X. Wang, H. Wu, C. Fang [et al.] // Front Immunol. – 2024. – Vol. 15. – P. 1289644. – DOI: 10.3389/fimmu.2024.1289644.

172. Insights into the role of vaginal microbiome in women's health / N. Deka, S. Hassan, G.S. Kiran [et al.] // J Basic Microbiol. – 2021. – Vol. 61(12). – P. 1071–1084. – DOI: 10.1002/jobm.202100421.

173. Interactions between microbiota and cervical epithelial, immune, and mucus barrier / M. Dong, Y. Dong, J. Bai [et al.] // Front Cell Infect Microbiol. – 2023. – Vol. 13. – P. 1124591. – DOI: 10.3389/fcimb.2023.1124591.

174. Interrelated effects of zinc deficiency and the microbiome on group B Streptococcal vaginal colonization / L.R. Burcham, Z.M. Burcham, M.S. Akbari [et al.] // mSphere. – 2022. – Vol. 7(4). – P. e0026422. – DOI: 10.1128/msphere.00264-22.

175. Issa, I. Probiotics for antibiotic-associated diarrhea: do we have a verdict? / R. Moucari // World J Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20(47). – P. 17788–17795. – DOI: 10.3748/wjg.v20.i47.17788.

176. Kamal, M. Pap smear collection and preparation: key points / M. Kamal // Cytojournal. – 2022. – Vol. 19. – P. 24. – DOI: 10.25259/CMAS_03_05_2021.

177. Kot, B. Expression of the biofilm-associated genes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in biofilm and planktonic conditions / B. Kot, H. Sytykiewicz, I. Sprawka // Int J Mol Sci. – 2018. – Vol. 19(11). – P. 3487. – DOI: 10.3390/ijms19113487.

178. Kumar, V. Toll-like receptors in adaptive immunity / V. Kumar // *Handb Exp Pharmacol.* – 2022. – Vol. 276. – P. 95–131. – DOI: 10.1007/164_2021_543.
179. Kwon, M.S. Host and microbiome interplay shapes the vaginal microenvironment / M.S. Kwon, H.K. Lee // *Front Immunol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 919728. – DOI: 10.3389/fimmu.2022.919728.
180. Kyrgiou, M. Vaginal microbiome and cervical cancer / M. Kyrgiou, A-B. Moscicki // *Semin Cancer Biol.* – 2022. – Vol. 86(Pt 3). – P. 189–198. – DOI: 10.1016/j.semcancer.2022.03.005.
181. Lam, T.J. Meta-analysis of microbiome association networks reveal patterns of dysbiosis in diseased microbiomes / T.J. Lam, Y. Ye // *Sci Rep.* – 2022. – Vol. 12(1). – P. 17482. – DOI: 10.1038/s41598-022-22541-1.
182. Lew, M. Computational cytology: lessons learned from Pap test computer-assisted screening / M. Lew, D.C. Wilbur, L. Pantanowitz // *Acta Cytol.* – 2021. – Vol. 65(4). – P. 286–300. – DOI: 10.1159/000508629.
183. Longo, L.D. Classical pages in obstetrics and gynecology. A practical treatise on inflammation, ulceration, and induration of the neck of the uterus: with remarks on the value of leucorrhoea and prolapses uteri as symptoms of uterine disease: James Henry Bennet, London, John Churchill, 1845 / L.D. Longo // *Am J Obstet Gynecol.* – 1979. – Vol. 134(3). – P. 329. – PMID: 377970.
184. Low vitamin D is associated with infections and proinflammatory cytokines during pregnancy / C.C. Akoh, E.K. Pressman, E. Cooper [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2018. – Vol. 25(3). – P. 414–423. – DOI: 10.1177/1933719117715124.
185. Mahoney, D. The role of the human microbiome in epithelial ovarian cancer / D. Mahoney // *Adv Exp Med Biol.* – 2024. – Vol. 1452. – P. 97–105. – DOI: 10.1007/978-3-031-58311-7_5.
186. Marchetti, A.A. Biographic and personal recollections of George N. Papanicolaou / A.A. Marchetti // *Obstet Gynecol Surv.* – 1969. – Vol. 24(7Pt 2). – P. 680–684. – DOI: 10.1097/00006254-196907001-00002.
187. Mechanism of antibacterial resistance, strategies and next-generation antimicrobials to contain antimicrobial resistance: a review / W.Y. Belay,

M. Getachew, B.A. Tegegne [et al.] // *Front Pharmacol.* – 2024. – Vol. 15. – P. 1444781. – DOI: 10.3389/fphar.2024.1444781.

188. Mechanistic role of HPV-associated early proteins in cervical cancer: molecular pathways and targeted therapeutic strategies / R. Bhattacharjee, S.S. Das, S.S. Biswal [et al.] // *Crit Rev Oncol Hematol.* – 2022. – Vol. 174. – P. 103675. – DOI: 10.1016/j.critrevonc.2022.103675.

189. Mehrotra, R. Cervical Cancer: formulation and implementation of govt of India guidelines for screening and management / R. Mehrotra, K. Yadav // *Indian J Gynecol Oncol.* – 2022. – Vol. 20(1). – P. 4. – DOI: 10.1007/s40944-021-00602-z.

190. Methylation as a Potential Biomarker to Predict the Progression of Cervical Intraepithelial Neoplasia / T. Luan, Q. Hua, X. Liu [et al.] // *Int J Gynecol Cancer.* – 2017. – P. 1480–1488. – DOI: 10.1097/IGC.0000000000001011.

191. Meyer, R. Die epithelentwicklung der cervix und portio vaginalis uteri und die pseudoerosio congenital (congenitales histologisches ektropium / R. Meyer // *Arch Gynäk.* – 1910. – Vol. 91. – P. 579–598. – DOI: 10.1007/BF01961445.

192. Meyer, R. Die erosion und pseudoerosium der erwachsenen / R. Meyer // *Arch Gynäk.* – 1910. – Vol. 91. – P. 658–691. – DOI: 10.1007/BF01961448.

193. Microbiome in cancer: an exploration of carcinogenesis, immune responses and immunotherapy / P. Zhou, Y. Hu, X. Wang [et al.] // *Front Immunol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 877939. – DOI: 10.3389/fimmu.2022.877939.

194. Microbiomes in physiology: insights into 21st-century global medical challenges / E. Shehata, A. Parker, T. Suzuki [et al.] // *Exp Physiol.* – 2022. – Vol. 107(4). – P. 257–264. – DOI: 10.1113/EP090226.

195. Microbiota and recurrent pregnancy loss (RPL); more than a simple connection / J.V. Garmendia, C.V. de Sanctis, M. Hajdúch [et al.] // *Microorganisms.* – 2024. – Vol. 12(8). – P. 1641. – DOI: 10.3390/microorganisms12081641.

196. Microbiota changes: the unseen players in cervical cancer progression / W.M.F. Amaris, P.P. de Assumpção, L.J. Valadares [et al.] // *Front Microbiol.* – 2024. – Vol. 15. – P. 1352778. – DOI: 10.3389/fmicb.2024.1352778.

197. Mitchell, C.M. Is the vaginal microbiome a marker or an effector of vaginal health? / C.M. Mitchell // *Menopause*. – 2023. – Vol. 30(4). – P. 355–356. – DOI: 10.1097/GME.0000000000002174.

198. Molecular aspects of cervical cancer: a pathogenesis update / V. Vallejo-Ruiz, L. Gutiérrez-Xicotencatl, O. Medina-Contreras [et al.] // *Front Oncol*. – 2024. – Vol. 14. – P. 1356581. – DOI: 10.3389/fonc.2024.1356581.

199. Monin, L. Immune responses in the human female reproductive tract / L. Monin, E.M. Whettlock, V. Male // *Immunology*. – 2020. – Vol. 160(2). – P. 106–115. – DOI: 10.1111/imm.13136.

200. Mougi, A. Eco-evolutionary dynamics in microbial interactions / A. Mougi // *Sci Rep*. – 2023. – Vol. 13(1). – P. 9042. – DOI: 10.1038/s41598-023-36221-1.

201. Mulak, A. Sexual dimorphism in the gut microbiome: microgenderome or microsexome? / A. Mulak, M. Larauche, Y. Taché // *J Neurogastroenterol Motil*. – 2022. – Vol. 28(2). – P. 332–333. – DOI: 10.5056/jnm21242.

202. Multiple human papillomavirus infection and high-grade cervical squamous intraepithelial lesions among women with human immunodeficiency virus: a systematic review and a meta-analysis / C. Cassani, M. Dominoni, M.F. Pasquali [et al.] // *Front Med (Lausanne)*. – 2024. – Vol. 11. – P. 1403548. – DOI: 10.3389/fmed.2024.1403548.

203. Multispecies biofilms in fermentation: biofilm formation, microbial interactions, and communication / S. Yao, L. Hao, R. Zhou [et al.] // *Comp Rev Food Sci Food Saf*. – 2022. – Vol. 21(4). – P. 3346–3375. – DOI: 10.1111/1541-4337.12991.

204. Nayar, R. The Bethesda System for reporting cervical cytology: a historical perspective / R. Nayar, D.C. Wilbur // *Acta Cytol*. – 2017. – Vol. 61(4-5). – P. 359–372. – DOI: 10.1159/000477556.

205. Nelson, C.W. Human papillomavirus genomics: understanding carcinogenicity / C.W. Nelson, L. Mirabello // *Tumour Virus Res*. – 2023. – Vol. 15. – P. 200258. – DOI: 10.1016/j.tvr.2023.200258.

206. New perspectives into the vaginal microbiome with systems biology / C.Y. Lee, L.R. Dillard, J.A. Papin [et al.] // *Trends Microbiol.* – 2023. – Vol. 31(4). – P. 356–368. – DOI: 10.1016/j.tim.2022.09.011.

207. Novel high-resolution targeted sequencing of the cervicovaginal microbiome / K.A. Andralojc, M.A. Molina, M. Qiu [et al.] // *BMC Biol.* – 2021. – Vol. 19(1). – P. 267. – DOI: 10.1186/s12915-021-01204-z.

208. Nutritional biomarkers associated with gynecological conditions among US women with or at risk of HIV infection / B.C. Tohill, C.M. Heilig, R.S. Klein [et al.] // *Am J Clin Nutr.* – 2007. – Vol. 85(5). – P. 1327–1334. – DOI: 10.1093/ajcn/85.5.1327.

209. Oral administration of *Lactobacillus crispatus* M247 to papillomavirus-infected women: results of a preliminary, uncontrolled, open trial / F. DI Pietro, A.A. Criscuolo, A. Dei Giudici [et al.] // *Minerva Obstet Gynecol.* – 2021. – Vol. 73(5). – P. 621–631. – DOI: 10.23736/S2724-606X.21.04752-7.

210. Pangarkar, M.A. The Bethesda System for reporting cervical cytology / M.A. Pangarkar // *Cytojournal.* – 2022. – Vol. 19. – P. 28. – DOI: 10.25259/CMAS_03_07_2021.

211. Pant, A. Microbiome-based therapeutics: opportunity and challenges / A. Pant, B. Das // *Prog Mol Biol Transl Sci.* – 2022. – Vol. 191(1). – P. 229–262. – DOI: 10.1016/bs.pmbts.2022.07.006.

212. Pantanowitz, L. Improving the Pap test with artificial intelligence / L. Pantanowitz // *Cancer Cytopathol.* – 2022. – Vol. 130(6). – P. 402–404. – DOI: 10.1002/cncy.22561.

213. Pathological roles of antimicrobial peptides and pro-inflammatory factors secreted from the cervical epithelium in *Gardnerella vaginalis*-abundant vaginal flora in pregnancy / E. Matsuda, K. Takada, O. Kobayashi [et al.] // *J Reprod Immunol.* – 2023. – Vol. 156. – P. 103797. – DOI: 10.1016/j.jri.2023.103797.

214. Patients with LR-HPV infection have a distinct vaginal microbiota in comparison with healthy controls / Y. Zhou, L. Wang, F. Pei [et al.] // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2019. – Vol. 9. – P. 294. – DOI: 10.3389/fcimb.2019.00294.

215. Pedro, N.A. A molecular view on the interference established between vaginal Lactobacilli and pathogenic *Candida* species: challenges and opportunities for the development of new therapies / N.A. Pedro, N.P. Mira // *Microbiol Res.* – 2024. – Vol. 281. – P. 127628. – DOI: 10.1016/j.micres.2024.127628.

216. Persistence of high percentage of peripheral activated CD8+ T cells predict cytologic HPV-related dysplasia in cART-treated, HIV-positive subjects / D. Mondatore, F. Bai, M. Augello [et al.] // *Open Forum Infect Dis.* – 2022. – Vol. 9(4). – P. ofac046. – DOI: 10.1093/ofid/ofac046.

217. Pickel, H. History of gynecological pathology: XXII. Dr. Johann Veit, M.D / H. Pickel, R. Winter, R.H. Young // *Int J Gynecol Pathol.* – 2009. – Vol. 28(2). – P. 103–106. – DOI: 10.1097/PGP.0b013e3181929290.

218. Prevalence, associated factors, and appropriateness of empirical treatment of trichomonias, bacterial vaginosis, and vulvovaginal candidiasis among women with vaginitis / S-H. Huang, H-C. Hsu, T-F. Lee [et al.] // *Microbiol Spectr.* – 2023. – Vol. 11(3). – P. e0016123. – DOI: 10.1128/spectrum.00161-23.

219. Prognostic significance of CD4+ and CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes in head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis / D. Borsetto, M. Tomasoni, K. Payne [et al.] // *Cancers (Basel).* – 2021. – Vol. 13(4). – P. 781. – DOI: 10.3390/cancers13040781.

220. Qin, H. Research progress on the correlation between *Gardnerella* typing and bacterial vaginosis / H. Qin, B. Xiao // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2022. – Vol. 12. – P. 858155. – DOI: 10.3389/fcimb.2022.858155.

221. Questioning the fetal microbiome illustrates pitfalls of low-biomass microbial studies / K.M. Kennedy, M.C. de Goffau, M.E. Perez-Muñoz [et al.] // *Nature.* – 2023. – Vol. 613(7945). – P. 639–649. – DOI: 10.1038/s41586-022-05546-8.

222. Ravel, J. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometriosis, and pelvic inflammatory disease / J. Ravel, I. Moreno, C. Simón // *Am J Obstet Gynecol.* – 2021. – Vol. 224(3). – P. 251–257. – DOI: 10.1016/j.ajog.2020.10.019.

223. Recurrent bacterial vaginosis following metronidazole treatment is associated with microbiota richness at diagnosis / A.T. Gustin, A.R. Thurman,

N. Chandra [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2022. – Vol. 226(2). – P. 225.e1–225.e15. – DOI: 10.1016/j.ajog.2021.09.018.

224. Relationship between vaginal and oral microbiome in patients of human papillomavirus (HPV) infection and cervical cancer / W. Zhang, Y. Yin, Y. Jiang [et al.] // J Transl Med. – 2024. – Vol. 22(1). – P. 396. – DOI: 10.1186/s12967-024-05124-8.

225. Relationship between vaginal bacterial infections and pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis / H. Rokni, A. Ahmadi, Y. Moradi [et al.] // Iran J Nurs Midwifery Res. – 2024. – Vol. 29(1). – P. 1–15. – DOI: 10.4103/ijnmr.ijnmr_199_22.

226. Review of the evidence of the effects of human papillomavirus infection and *Gardnerella vaginalis*, and their co-infection on infertility / O. Gholizadeh, Z. Yekanipour, S. Kivi [et al.] // Microb Pathog. – 2023. – Vol. 175. – P. 105980. – DOI: 10.1016/j.micpath.2023.105980.

227. Reviewing the Composition of Vaginal Microbiota: Inclusion of Nutrition and Probiotic Factors in the Maintenance of Eubiosis / A. Barrientos-Durán, A. Fuentes-López, A. De Salazar [et al.] // Nutrients. – 2020. – Vol. 12(2). – P. 419. – DOI: 10.3390/nu12020419.

228. Rezende, M.T. Cervical cancer: automation of Pap test screening / M.T. Rezende, A.G.C. Bianchi, C.M. Carneiro // Diagn Cytopathol. – 2021. – Vol. 49(4). – P. 559–574. – DOI: 10.1002/dc.24708.

229. Risk factors for human papillomavirus infection, cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer: an umbrella review and follow-up Mendelian randomization studies / S.J. Bowden, T. Doulgeraki, E. Bouras [et al.] // BMC Med. – 2023. – Vol. 21(1). – P. 274. – DOI: 10.1186/s12916-023-02965-w.

230. Risk of cervical precancer and cancer among uninsured and underserved women from 2009 to 2017 / M. Saraiya, L.C. Cheung, A. Soman [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2021. – Vol. 224(4). – P. 366.e1–366.e32. – DOI: 10.1016/j.ajog.2020.10.001.

231. Roachford, O.E. Insights into the vaginal microbiome in a diverse group of women of African, Asian and European ancestries / O.E. Roachford, A.T. Alleyne, K.E. Nelson // PeerJ. – 2022. – Vol. 10. – P. e14449. – DOI: 10.7717/peerj.14449.

232. Role of Lactobacilli and lactoferrin in the mucosal cervicovaginal defense / P. Valenti, L. Rosa, D. Capobianco [et al.] // Front Immunol. – 2018. – Vol. 9. – P. 376. – DOI: 10.3389/fimmu.2018.00376.

233. Role of the epithelium in human papillomavirus and human immunodeficiency virus infections in the female genital tract / S. Sibeko, M. Sanderson, S. Moyo [et al.] // Front Reprod Health. – 2024. – Vol. 6. – P. 1408198. – DOI: 10.3389/frph.2024.1408198.

234. Role of zink in female reproduction / T.B. Garner, J.M. Hester, A. Carothers [et al.] // Biol Reprod. – 2021. – Vol. 104(5). – P. 976–994. – DOI: 10.1093/biolre/ioab023.

235. Schiller, W. Über frühstadien des portiocarcinoms und ihre diagnose / W. Sciller // Arch F Gynak. – 1928. – Vol. 133. – P. 211–283. (article in German) Doi: 10.1007/BF02127774.

236. Scoping review of the association between bacterial vaginosis and emotiona, sexual and social health / J. Brusselmans, A. de Sutter, B. Devleeschauwer [et al.] // BMC Womens Health. – 2023. – Vol. 23(1). – P. 168. – DOI: 10.1186/s12905-023-02260-z.

237. Scott, T.G. Electron microscopy of adhesive interactions between Gardnerella vaginalis and vaginal epithelial cells, McCoy cells and human blood cells / T.G. Scott, B. Cuuan, C.J. Smyth // J Gen Microbiol. – 1989. – Vol. 135(3). – P. 475–480. – DOI: 10.1099/00221287.

238. Screening for gonococcal and chlamydial infections in the third trimester / M.K. Smith, K. Harris, S. Kives [et al.] // J Obstet Gynaecol Can. – 2022. – Vol. 44(9). – P. 1011–1015. – DOI: 10.1016/j.jogc.2022.04.014.

239. Screening technologies for cervical cancer: overview / D. Banerjee, S. Mittal, R. Mandal [et al.] // Cytojournal. – 2022. – Vol. 19. – P. 23. – DOI: 10.25259/CMAS_03_04_2021.

240. Self-collected Papanicolaou tests in the United States market: more questions than answers / P. N. Staats, C.N. Booth, D.L. Rosenthal [et al.] // *J Am Soc Cytopathol.* – 2019. – Vol. 8(6). – P. 342–351. – DOI: 10.1016/j.jasc.2019.05.003.

241. Shaping microbiota during the first 1000 days of life / A. Samarra, E. Flores, M. Bernabeu [et al.] // *Adv Exp Med Biol.* – 2024. – Vol. 1449. – P. 1–28. – DOI: 10.1007/978-3-031-58572-2_1.

242. Sharifian, K. The interplay between human papillomavirus and vaginal microbiota in cervical cancer development / K. Sharifian, Z. Shoja, S. Jalilvand // *Virol J.* – 2023. – Vol. 20(1). – P. 73. – DOI: 10.1186/s12985-023-02037-8.

243. Shinde, S. DeepCyto: a hybrid framework for cervical cancer classification by using deep feature fusion of cytology images / S. Shinde, M. Kalbhor, P. Wajire // *Math Biosci Eng.* – 2022. – Vol. 19(7). – P. 6415–6434. – DOI: 10.3934/mbe.2022301.

244. Sisk-Hackworth, L. Sex, puberty, and the gut microbiome / L. Sisk-Hackworth, S.T. Kelley, V.G. Thackray // *Reproduction.* – 2023. – Vol. 165(2). – P. R61-R74. – DOI: 10.1530/REP-22-0303.

245. Sobel, J.D. Bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis pathophysiologic interrelationship / J.D. Sobel, Y.S. Vempati // *Microorganisms.* – 2024. – Vol. 12(1). – P. 108. – DOI: 10.3390/microorganisms12010108.

246. Sousa, L.G.V. Fighting polymicrobial biofilms in bacterial vaginosis / L.G.V. Sousa, S.A. Pereira, N. Cerca // *Microb Biothechnol.* – 2023. – Vol. 16(7). – P. 1423–1437. – DOI: 10.1111/1751-7915.14261.

247. Status of common sexually transmitted infection in population referred for colposcopy and correlation with human papillomavirus infection / D. A., J. Li, D. Zhang [et al.] // *BMC Womens Health.* – 2023. – Vol. 23(1). – P. 579. – DOI: 10.1186/s12905-023-02693-6.

248. Structural variations of vaginal and endometrial microbiota: hints on female infertility / L. Riganelli, V. Iebba, M. Piccioni [et al.] // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2020. – Vol. 10. – P. 350. – DOI: 10.3389/fcimb.2020.00350.

249. Structure, functions, and diversity of the healthy human microbiome / T. Ahrodia, S. Das, S. Bakshi [et al.] // Prog Mol Biol Transl Sci. – 2022. – Vol. 191(1). – P. 53–82. – DOI: 10.1016/bs.pmbts.2022.07.003.
250. Subclinical iron deficiency is a strong predictor of bacterial vaginosis in early pregnancy / H. Verstraelen, J. Delanghe, K. Roelens [et al.] // BMC Infect Dis. – 2005. – Vol. 5. – P. 355. – DOI: 10.1186/1471-2334-5-55.
251. Sustained effect of LACTIN-V (*Lactobacillus crispatus* CTV-05) on genital immunology following standard bacterial vaginosis treatment: results from a randomized. Placebo-controlled trial / E. Armstrong, A. Hemmerling, S. Miller [et al.] // Lancet Microbe. – 2022. – Vol. 3(6). – P. e435–e442. – DOI: 10.1016/S2666-5247(22)00043-X.
252. Swanson, A.A. The evolution of cervical cancer screening / A.A. Swanson, L. Pantanowitz // J Am Soc Cytopathol. – 2024. – Vol. 13(1). – P. 10–15. – DOI: 10.1016/j.jasc.2023.09.007.
253. Swidsinski, S. Bacterial vaginosis – vaginal polymicrobial biofilms and dysbiosis / S. Swidsinski, W.M. Moll, A. Swidsinski // Dtsch Arztebl Int. – 2023. – Vol. 120(20). – P. 347–354. – DOI: 10.3238/arztebl.m2023.0090.
254. Synergistic inhibition of synbiotic cultures among *Lactobacilli* and plant extracts against vaginal discharge causing *Candida albicans* / S. Sookkhee, P. Khamnoi, T. Sastraruji [et al.] // Nutrients. – 2024. – Vol. 16(9). – P. 1372. – DOI: 10.3390/nu16091372.
255. Szymański, J.K. Vaginal aging-what we know and what we do not know / J.K. Szymański, A. Słabuszewska-Józwiak, G. Jakiel // Int J Environ Res Public Health. – 2021. – Vol. 18(9). – P. 4935. – DOI: 10.3390/ijerph18094935.
256. Taylor, H.C. A seven-year history of early cervical cancer / H.C. Taylor, G. Guyer // J Am Obstet Gynecol. – 1946. – Vol. 52. – P. 451–455. – DOI: 10.1016/s002-9378(15)30260-x.
257. Temporal and spatial differences in the vaginal microbiome of Chinese healthy women / L. Du, X. Dong, J. Song [et al.] // PeerJ. – 2023. – Vol. 11. – P. e16438. – DOI: 10.7717/peerj.16438.

258. Temporal composition of the cervicovaginal microbiome associates with hrHPV infection outcomes in a longitudinal study / M.A. Molina, W.P.J. Leendes, M.A. Huynen [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2024. – Vol. 24(1). – P. 552. – DOI: 10.1186/s12879-024-09455-1.
259. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota / P. Gajer, R.M. Brotman, G. Bai [et al.] // *Sci Transl Med.* – 2012. – Vol. 4(132). – P.132ra52. – DOI: 10.1126/scitranslmed.3003605.
260. The association of cervicovaginal Langerhans cells with clearance of human papillomavirus / W. Dai, L. Gui, H. Du [et al.] // *Front Immunol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 918190. – DOI: 10.3389/fimmu.2022.918190.
261. The bacterial communities in vagina of different *Candida* species-associated vulvovaginal candidiasis / Z. Chen, J. Jin, H. Chen [et al.] // *Microb Pathol.* – 2023. – Vol. 177. – P. 106037. – DOI: 10.1016/j.micpath.2023.106037.
262. The cervicovaginal mucus barrier / G. Lacroix, V. Gouyer, F. Gottand [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21(21). – P. 8266. – DOI: 10.3390/ijms21218266.
263. The composition and stability of the vaginal microbiome of healthy women / S.M. Alhabardi, S. Erdis, A. Bahieldin [et al.] // *J Pak Med Assoc.* – 2021. – Vol. 71(8). – P. 2045–2051. – DOI: 10.47391/JPMA.1465.
264. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women / R. Romero, S.S. Hassan, P. Gajer [et al.] // *Microbiome.* – 2014. – Vol. 2(1). – P. 4. – DOI: 10.1186/2049-2618-2-4.
265. The effect of the female genital tract and gut microbiome on reproductive dysfunction / W. Cao, X. Fu, J. Zhou [et al.] // *Biosci Trends.* – 2024. – Vol. 17(6). – P. 458–474. – DOI: 10.5582/bst.2023.01133.
266. The female urinary microbiota in relation to the reproductive tract microbiota / C. Chen, L. Hao, W. Wei [et al.] // *GigaByte.* – 2020. – Vol. 2020. – P. gigabyte9. – DOI: 10.46471/gigabyte.9.
267. The hallmarks of cervical cancer: molecular mechanisms induced by human papillomavirus / P. Rosendo-Chalma, V. Antonio-Véjar, J.G.O. Tejedor

[et al.] // *Biology* (Basel). – 2024. – Vol. 13(2). – P. 77. – DOI: 10.3390/biology13020077.

268. The Human Papillomavirus Infection in Men Study: Human Papillomavirus and Type Distribution among Men Residing in Brazil, Mexico, and the United States / A.R. Giuliano, E. Lazcano-Ponce, L.L. Villa [et al.] // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2008. – Vol. 17(8). – P. 2036–2043. – DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-8-0151.

269. The immune microenvironment of cancer of the uterine cervix / M. Mastrogeorgiou, E. Chatzikalil, S. Theocharis [et al.] *Histol Histopathol.* – 2024. – Vol. 39(10). – P. 1245–1271. – DOI: 10.14670/HH-18-727.

270. The integrative Human Microbiome Project / Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium // *Nature.* – 2019. – Vol. 569(7758). – P. 641–648. – DOI: 10.1038/s41586-019-1238-8.

271. The microbial revolution: unveiling the benefits of vaginal probiotics and prebiotics / R. Pagar, S. Deshkar, J. Mahore [et al.] // *Microbiol Res.* – 2024. – Vol. 286. – P. 127787. – DOI: 10.1016/j.micres.2024.127787.

272. The network of colonic host defense peptides as an innate immune defense against enteropathogenic bacteria / G.A.D. Blyth, L. Connors, C. Fodor [et al.] // *Front Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 965. – DOI: 10.3389/fimmu.2020.00965.

273. The vaginal metabolome and microbiota of cervical HPV-positive and HPV-negative women: a cross-sectional analysis / J.C. Borgogna, M.D. Shardell, E.K. Santori [et al.] // *BJOG.* – 2020. – Vol. 127(2). – P. 182–192. – DOI: 10.1111/1471-0528.15981.

274. The vaginal microbiome: I. research development, lexicon, defining “normal” and the dynamics throughout women’s lives / H. Verstraelen, P. Vieira-Baptista, F. de Seta [et al.] // *J Low Genit Tract Dis.* – 2022. – Vol. 26(1). – P. 73–78. – DOI: 10.1097/LGT.0000000000000643.

275. The vaginal microbiota, bacterial biofilms and polymeric drug-releasing vaginal ring / L. Carson, R. Merkatz, E. Martinelli [et al.] // *Pharmaceutics.* – 2021. – Vol. 13(5). – P. 751. – DOI: 10.3390/pharmaceutics13050571.

276. Timing of colposcopy and risk of cervical cancer / S. Alimena, J.M. Lykken, J.A. Tiro [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2023. – Vol. 142(5). – P. 1125–1134. – DOI: 10.1097/AOG.0000000000005313.

277. Updates in cervical cancer screening guidelines, the Bethesda System for reporting cervical cytology, and clinical management recommendations / T. Wang, H. Zhang, Y. Liu [et al.] // *J Clin Transl Pathol.* – 2023. – Vol. 3(2). – P. 75–83. – DOI: 10.14218/jctp.2023.00004.

278. Vaginal dysbiosis and the risk of human papillomavirus and cervical cancer: systematic review and meta-analysis / N. Brusselaers, S. Shrestha, J van de Wijgert [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol. 221(1). – P. 9–18.e8. – DOI: 10.1016/j.ajog.2018.12.011.

279. Vaginal flora in HPV infection: a cross-sectional analysis / P. Dou, F. Fang, R. Qin [et al.] // *J Obstet Gynaecol.* – 2024. – Vol. 44(1). – P. 2361847. – DOI: 10.1080/01443615.2024.2361847.

280. Vaginal micro-environment disorder promotes malignant prognosis of low-grade cervical intraepithelial neoplasia: a prospective community cohort study in Shanxi Province, China / J. Liu, N. Hu, X. Zheng [et al.] // *Clin Transl Oncol.* – 2024. – Vol. 26(10). – P. 2738–2748. – DOI: 10.1007/s12094-024-03524-2.

281. Vaginal microbiome community state types and high-risk human papillomaviruses in cervical precancer and cancer in North-Central Nigeria / J. Musa, M. Maiga, S.J. Green [et al.] // *BMC Cancer.* – 2023. – Vol. 23(1). – P. 683. – DOI: 10.1186/s12885-023-11187-5.

282. Vaginal microbiome of reproductive-age women / J. Ravel, P. Gajer, Z. Abdo [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2011. – Vol. 108(Suppl 1). – P. 4680–4687. – DOI: 10.1073/pnas.1002611107.

283. Vaginal microbiome: considerations for reproductive health / C. Chopra, I. Bhushan, M. Mehta [et al.] // *Future Microbiol.* – 2022. – Vol. 17. – P. 1501–1513. – DOI: 10.2217/fmb-2022-0112.

284. Vaginal microbiota of American Indian women and associations with measures of psychosocial stress / J-L.C. Borgogna, M. Anastario, P. Firemoon

[et al.] // PLoS One. – 2021. – Vol. 16(12). – P. e0260813. – DOI: 10.1371/journal.pone.0260813.

285. Vaginal microbiota of asymptomatic bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis: are they different from normal microbiota? / R. Pramanick, N. Mayadeo, H. Warke [et al.] // Microb Pathog. – 2019. – Vol. 134. – P. 103599. – DOI: 10.1016/j.micpath.2019.103599.

286. Vaginal prevention of *Candida albicans*: synergistic effect of lactobacilli and mannan oligosaccharides (MOS) / M. Faustino, J.O. Pereira, A.M. Pereira [et al.] // Appl Microbiol Biotechnol. – 2024. – Vol. 108(1). – P. 73. – DOI: 10.1007/s00253-023-12909-2.

287. Vaginal states: detection of conversion processes in women using contraception and characterization of vaginal *Lactobacillus* species / S.E.M. Fosch, M.L. Trossero, O.A. Grosso [et al.] // Infect Disord Drug Targets. – 2022. – Vol. 22(4). – P. e260122200531. – DOI: 10.2174/1871526522666220126154731.

288. Validation of AI-assisted ThinPrep® Pap test screening using the Genius™ Digital diagnostics system / R.L. Cantley, X. Jing, B. Smola [et al.] // J Pathol Inform. – 2024. – Vol. 15. – P. 100391. – DOI: 10.1016/j.jpi.2024.100391.

289. Vitamin D and biomarkers of inflammation and oxidative stress among pregnant women: a systematic review of observational studies / S. Motamed, R. Anari, S. Motamed [et al.] // BMC Immunol. – 2023. – Vol. 24(1). – P. 41. – DOI: 10.1186/s12865-023-00577-w.

290. Vitamin D deficiency increases the risk of bacterial vaginosis during pregnancy: evidence from a meta-analysis based on observational studies / L. Ma, Z. Zhang, L. Zhang [et al.] // Front Nutr. – 2023. – Vol. 9. – P. 1016592. – DOI: 10.3389/fnut.2022.1016592.

291. Voth, E. The integrative human microbiome project: a mile stone in the understanding of the gut microbiome / E. Voth, S. Khanna // Expert Rev Gastroenterol Hepatol. – 2020. – Vol. 14(8). – P. 639–642. – DOI: 10.1080/17474124.2020.1780912.

292. Vulvovaginal candidiasis and vaginal microflora interaction: microflora changes and probiotic therapy / Z. Sun, X. Ge, B. Qiu [et al.] // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2023. – Vol. 13. – P. 1123026. – DOI: 10.3389/fcimb.2023.1123026.

293. When bacteria and viruses collide: a tale of *Chlamydia trachomatis* and sexually transmitted viruses / E. Ghasemian, E. Harding-Esch, D. Martin [et al.] // *Viruses.* – 2023. – Vol. 15(9). – P. 1954. – DOI: 10.3390/v15091954.

294. WHO: human papillomavirus and cancer. (2024). – URL : <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papilloma-virus-and-cancer> (Accessed: April 7, 2024).

295. Yamamichi, M. Integrating eco-evolutionary dynamics and modern coexistence theory / M. Yamamichi, T. Gibbs, J.M. Levine // *Ecol Lett.* – 2022. – Vol. 25(10). – P. 2091–2106. – DOI: 10.1111/eie.14078.

296. Yoon, K. Roles of sex hormones and gender in the gut microbiota / K. Yoon, N. Kim // *J Neurogastroenterol Motil.* – 2021. – Vol. 27(3). – P. 314–325. – DOI: 10.5056/jnm20208.

297. Zhao, A. Understanding bacterial biofilms: from definition to treatment strategies / A. Zhao, J. Sun, Y. Liu // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2023. – Vol. 13. – P. 1137947. – DOI: 10.3389/fcimb.2023.1137947.

298. Zhou, Q. Insights into the microbial composition of intratumoral, reproductive tract, and gut microbiota in ovarian cancer patients / Q. Zhou, Q. Meng // *Adv Exp Med Biol.* – 2024. – Vol. 1452. – P. 107–118. – DOI: 10.1007/978-3-031-58311-7_6.

299. Zinc deficiency deteriorates ovarian follicle development and function by inhibiting mitochondrial function / W-J. Liu, L-S. Li, M-F. Lan [et al.] // *J Ovarian Res.* – 2024. – Vol. 17(1). – P. 115. – DOI: 10.1186/s13048-024-01442-z.

300. Zinc deficiency is associated with gynecologic cancer recurrence / K. Nakanishi, M. Toyoshima, G. Ichikawa [et al.] // *Front Oncol.* – 2022. – Vol. 12. – P. 1025060. – DOI: 10.3389/fonc.2022.1025060.

301. Zinc supplementation during chemotherapy for gynecological malignancy / S. Yanazume, T. Ushiwaka, H. Yorouki [et al.] // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2021. – Vol. 47(11). – P. 3998–4004. – DOI: 10.1111/jog.14996.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Рисунок 1 – Дизайн исследования	34
Таблица 1 – Терминология системы Бетесда (пересмотр 2004 г.)	40
Таблица 2 – Динамика частоты диагностирования эрозии и эктропиона шейки матки за 5 лет на территории края (форма 12)	47
Таблица 3 – Частота цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN) в учреждениях амбулаторного звена края	47
Таблица 4 – Частота гинекологической патологии в группах	51
Таблица 5 – Выявленная патология шейки матки в анамнезе (CIN, ДЗ, ЗНО)	52
Рисунок 2 – Результаты цитологии в группах разного возраста	55
Рисунок 3 – Виды картин кольпоскопии в группах разного возраста	56
Таблица 6 – Сравнение данных кольпоскопии и цитологии между группами разного возраста	57
Таблица 7 – Взаимосвязь аномальной кольпоскопической картины и результатов гистологии биопсийного материала	58
Рисунок 4 – Выделенные типы ВПЧ в группах разного возраста	60
Рисунок 5 – Сравнение результатов цитологии и наиболее часто выделяемых типов ВПЧ	61
Рисунок 6 – Наиболее часто встречающиеся типы ВПЧ и данные кольпоскопии	62
Таблица 8 – Частота выделенных типов ВПЧ (n = 609)	67
Рисунок 7 – Число выявленных типов ВПЧ (%) у 609 пациенток	67
Таблица 9 – Соответствие выделенных типов ВПЧ данным кольпоскопии	70
Таблица 10 – Соотношение полученных картин кольпоскопии и данных цитологии у пациенток с ВПЧ	70
Таблица 11 – Соотношение кольпоскопии и данных гистологии у пациенток с ВПЧ	71

Таблица 12 – Данные кольпоскопии и частота присутствия БВ при наличии ВПЧ	73
Таблица 13 – Цитологические диагнозы при наличии ВПЧ и БВ	74
Таблица 14 – Результаты гистоисследования у пациенток, сочетающих наличие ВПЧ и БВ	75
Таблица 15 – Пациентки с преобладающими типами ВПЧ при наличии и отсутствии БВ	76
Таблица 16 – Сопоставление данных кольпоскопии и наличия БВ	77
Рисунок 8 – Диаграмма размаха возраста пациенток с ВПЧ	78
Рисунок 9 – Сравнение типов ВПЧ ВКР между возрастными группами	80
Таблица 17 – Цитологический профиль в группах обследования	82
Таблица 18 – Данные результатов гистоисследования биоптатов в группах ...	83
Таблица 19 – Данные кольпоскопии в группах исследования	83
Таблица 20 – Распределение пациенток по клиническим группам в соответствии с данными гистологии	86
Рисунок 10 – Показатели среднего возраста у обследованных пациенток	86
Таблица 21 – ИМТ (кг/м ²) в сравниваемых клинических группах	87
Рисунок 11 – Сравнение ИМТ (кг/м ²) в клинических группах	88
Рисунок 12 – Возраст (лет) сексуального дебюта в группах	88
Таблица 22 – Характеристика репродуктивной функции в группах	89
Рисунки 13 – Характеристика менструального цикла в группах	89
Таблица 23 – Частота соматической патологии в группах	90
Таблица 24 – Частота гинекологической патологии в анамнезе	91
Рисунок 14 – Различные сочетания пролиферативных заболеваний в клинических группах	92
Таблица 25 – Состояние микробиоты влагалища (Фемофлор 16), n = 311	94
Таблица 26 – Наличие типов ВПЧ в группах исследования	95
Рисунок 15 – Возраст в зависимости от кольпоскопической картины	96
Рисунок 16 – Пациентка К., 25 лет с CIN 1	97
Рисунок 17 – Пациентка Х., 41 год с CIN 2	97

Рисунок 18 – Пациентка Е., 36 лет с CIN 3	97
Рисунок 19 – Пациентка Л., 38 лет с ДЗ шейки матки	97
Рисунок 20 – Пациентка Н., 47 лет со ЗНО шейки матки	97
Таблица 27 – Типы ВПЧ, соответствующие данным предварительной биопсии	99
Рисунок 21 – Сравнение данных предварительной биопсии и результатов исследования эксцизионного материала	100
Таблица 28 – Сопоставление данных цитологического исследования и предварительной биопсии	101
Рисунок 22 – Соответствие кольпоскопических картин и данных предварительной биопсии	102
Таблица 29 – Сравнение результатов гистологии эксцизионного материала биоптата шейки матки и кольпоскопической картины	104
Таблица 30 – Сравнение данных цитологического исследования и результатов гистологии эксцизионного материала биопсии шейки матки	104
Таблица 31 – Соответствие типам ВПЧ кольпоскопических картин	105
Таблица 32 – Характеристика пациенток групп исследования	106
Рисунок 23 – Экспрессия Ki-67 по группам	109
Рисунок 24 – Экспрессия p16INK4a по группам	109
Рисунок 25 – Возраст пациенток в клинических группах	111
Таблица 33 – Сравнение роста, веса и ИМТ между основной I и контрольной II группами	111
Таблица 34 – Сравнение репродуктивного анамнеза между основной I и контрольной II группами	112
Таблица 35 – Частота перенесенных детских инфекций	113
Таблица 36 – Социальный статус пациенток обеих групп	114
Таблица 37 – Контрацептивный анамнез пациенток обеих групп	114
Таблица 38 – Факторы, отягощающие заболевания шейки матки	115
Таблица 39 – Сравнение частоты экстрагенитальной патологии между группами	116

Таблица 40 – Гинекологическая патология в группах	116
Таблица 41 – Частота CIN и рака среди обследованных пациенток основной I группы в анамнезе (n = 92)	117
Рисунок 26 – CIN 1 степени, ВПЧ 16 тип	118
Рисунок 27 – CIN 2 степени, ВПЧ 16 тип	118
Рисунок 28 – CIN 3 степени, ВПЧ 18, 33 тип	118
Рисунок 29 – Доброкачественные заболевания, ВПЧ 33 тип	118
Рисунок 30 – Злокачественные новообразования, ВПЧ 16 тип	118
Рисунок 31 – Сравнение результатов предварительной биопсии шейки матки и эксцизии	119
Рисунок 32 – Показатели цитологии и картины кольпоскопии	120
Таблица 42 – Типы ВПЧ, выявленные у пациенток основной I группы (n = 92)	121
Таблица 43 – Результаты обследования микробиоты влагалища (n = 92)	121
Таблица 44 – Число пациенток с различными типами лактобактерий в основной I и контрольной II группах	122
Таблица 45 – Микронутриенты в основной I группе	123
Таблица 46 – Уровни витаминов и микроэлементов в подгруппах основной I группы	125
Таблица 47 – Сравнение уровней витаминов и микроэлементов у пациенток основной I и контрольной II групп	126
Таблица 48 – Сравнение уровней витаминов и микроэлементов у пациенток основной I и контрольной II групп	129
Таблица 49 – Факторный анализ влияния уровня витаминов и микроэлементов на заболевания шейки матки	133
Таблица 50 – Выделенные факторы из таблицы собственных значений	134
Таблица 51 – Факторные нагрузки	134
Таблица 52 – Изменение числа пациенток с различными лактобактериями в подгруппах основной I группы на фоне терапии	136

Рисунок 33 – Число пациенток в подгруппах основной I группы после лечения, отличающегося назначением микронутриентов в IA подгруппе	136
Таблица 53 – Сравнение числа пациенток с типами ЛБ до и после комплексной терапии	137
Рисунок 34 –Сравнение числа пациенток с типами ЛБ (%) до и после курса терапии	137
Рисунок 35 – Алгоритм ведения пациенток с доброкачественными и неопластическими заболеваниями шейки матки в зависимости от возраста	139
Рисунок 36 – Алгоритм выбора терапии у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями при наличии ВПЧ	140
Рисунок 37 – Сравнение в динамике наличия ВПЧ в группах	141

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А

Опросник

1	Номер карты					
2	ФИО					
3	Рост		Вес		ИМТ	
4	Курение				ДА	НЕТ
5	Алкоголь				ДА	НЕТ
6	Запрещенные ЛС				ДА	НЕТ
<i>Профессиональный анамнез</i>						
7	Высшее образование					
8	Профессия					
9	Вредные факторы на работе					
<i>Наследственность</i>						
10	В анамнезе сахарный диабет у родственников (если «да», то у кого?)			ДА	НЕТ	
<i>Гинекологический анамнез</i>						
11	Сексуальный дебют ___ лет					
12	Менархе с ___ лет					
13	Менструация по ___ дня					
14	Через ___ дней					
15	Болезненные			ДА	НЕТ	
16	Обильные			ДА	НЕТ	
17	Регулярные			ДА	НЕТ	
18	Беременностей всего					
19	Родов всего					
20	В том числе ПР					
21	В том числе КС					
22	Артифициальные аборты					
23	Самоаборты/замершие беременности					
24	Гормональная контрацепция			ДА	НЕТ	
25	Барьерная			ДА	НЕТ	
26	Более 3-х половых партнеров в год			ДА	НЕТ	
27	Более 6 партнеров в течение жизни			ДА	НЕТ	
<i>Перенесенные заболевания и травмы</i>						
28	Корь			ДА	НЕТ	
29	Скарлатина			ДА	НЕТ	
30	Эпидпаротит			ДА	НЕТ	
31	Коревая краснуха			ДА	НЕТ	
32	Коклюш			ДА	НЕТ	
33	Ветряная оспа			ДА	НЕТ	
34	ОРВИ часто в детстве			ДА	НЕТ	
35	ОРВИ часто в пубертатном периоде			ДА	НЕТ	
36	ЧМТ (если «да», то какие?, когда?)			ДА	НЕТ	
37	Операции (если «да», то какие?, когда?)			ДА	НЕТ	
38	Травмы (если «да», то какие?, когда?)			ДА	НЕТ	

39	Заболевания ССС (если «да», то какие?, с какого года?)	ДА	НЕТ
40	В том числе Артериальная гипертензия	ДА	НЕТ
41	Инфекции мочевыводящих (если «да», то какие?, с какого года?)	ДА	НЕТ
42	Миопия (если «да», то какая степень? с какого года?)	ДА	НЕТ
43	Заболевания ЖКТ (если «да», то какие?, с какого года?)	ДА	НЕТ
44	Эндокринопатии (если «да», то какие?, с какого года?)	ДА	НЕТ
45	Заболевания нервной системы (если «да», то какие?, с какого года?)	ДА	НЕТ
46	Заболевания опорно-двигательного аппарата (если «да», то какие?, с какого года?)	ДА	НЕТ
47	Заболевания кожи (если «да», то какие?, с какого года?)	ДА	НЕТ
48	Патология молочных желез (если «да», то какая?, с какого года?)	ДА	НЕТ
49	Заболевания дыхательной системы (если «да», то какие?, с какого года?)	ДА	НЕТ
50	Аллергия (если «да», то на что? Как проявляется?)	ДА	НЕТ
Гинекологические заболевания			
51	Миома (если «да», то с какого года, принимаемые лекарства?)	ДА	НЕТ
52	Эндометриоз (если «да», то с какого года, принимаемые лекарства?)	ДА	НЕТ
53	Нарушения менструальной функции (опсоменорея, аменорея) (если «да», то с какого года, принимаемые лекарства?)	ДА	НЕТ
54	ВЗОМТ (если «да», то какие? с какого года, принимаемые лекарства?)	ДА	НЕТ
55	Обострение ВЗОМТ более 2-х раз в год	ДА	НЕТ
56	ИППП (если «да», то какие?, когда?, принимаемые лекарства?)	ДА	НЕТ
57	Вагиниты (если «да», то какие, когда?, принимаемые лекарства?)	ДА	НЕТ

58	Баквагиноз (если «да», то когда?, принимаемые лекарства?)	ДА	НЕТ
59	Обострение БВ более 2-х раз в год	ДА	НЕТ
60	Цервицит (если «да», то какие?, когда?, принимаемые лекарства?)	ДА	НЕТ
61	СПЯ (если «да», то с какого года? принимаемые лекарства?)	ДА	НЕТ
62	Бесплодие 1 и 2	ДА	НЕТ
63	SIN 1 2 3 (если «да», то какая степень? Было ли проведено лечение?)	ДА	НЕТ
64	C-r in situ	ДА	НЕТ
65	ПВИ на коже других органов	ДА	НЕТ
66	ПВИ у полового партнера	ДА	НЕТ
<i>Результаты лабораторных исследований (заполняется врачом)</i>			
67	Ферритин		
68	Сывороточное железо		
69	Глюкоза		
70	Витамин Д		
71	Селен		
72	Цинк		
73	Витамин В9		
74	Витамин А		
75	Витамин Е		
76	Витамин С		
77	Цитологическое исследование		
78	ВПЧ		
79	Фемофлор-16		

Дата _____

Подпись _____

Приложение Б
Акты внедрения

Утверждаю: Зам. главного врача по
акушерско-гинекологической помощи
ГБУЗ «ККБ №2» МЗ Краснодарского края
Шаповалова О.А.
«05» ноября 2025 г.



АКТ ВНЕДРЕНИЯ
в лечебную работу

Наименование предложения **«Алгоритм выбора терапии у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями при наличии ВПЧ».**

Автор предложения: Петренко В.С.

Предложение используется в женской консультации перинатального центра с февраля 2025 г.

Эффективность предложения:

Способ заслуживает положительной оценки. Полученные результаты являются основой для практической работы врачей женской консультации при выборе тактики ведения и лечения пациенток с интраэпителиальными поражениями при наличии ВПЧ. Предложенный алгоритм удобен и эффективен в практической работе с пациентками, позволяет оптимизировать тактику ведения данных пациенток и повысить эффективность терапии.

Заведующая женской консультацией

Захарова Е.С.

Врач

Музыченко Ю.А.

Автор предложения

Петренко В.С.

Дата: 05 ноября 2025 г.



Утверждаю: Директор ООО «Центр
кольпоскопии и цервикальной
патологии»

/ Петренко С.И.

«18» марта 2024 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

в лечебную работу

Наименование предложения **«Алгоритм ведения пациенток с доброкачественными и неопластическими заболеваниями шейки матки в зависимости от возраста».**

Автор предложения: Петренко В.С.

Предложение используется в центре с марта 2024 г.

Эффективность предложения:

Способ заслуживает положительной оценки. Полученные результаты являются основной для практической работы врачей, занимающихся патологией шейки матки. Алгоритм ведения пациенток с заболеваниями шейки матки в зависимости от возраста, помогает дифференцированно подойти к ведению пациенток, актуализировать методы обследования, удобен и эффективен в практической работе с женщинами, страдающими заболеваниями шейки матки. Позволяет оптимизировать тактику ведения данных пациенток.

Врач клиники

Злобина А.В.

Автор предложения

Петренко В.С.

Дата: 18 марта 2024 г.



Утверждаю: Директор ООО «Центр кольпоскопии и цервикальной патологии»

Петренко С.И.

«18» марта 2024 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

в лечебную работу

Наименование предложения **«Алгоритм выбора терапии у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями при наличии ВПЧ».**

Автор предложения: Петренко В.С.

Предложение используется в центре с марта 2024 г.

Эффективность предложения:

Способ заслуживает положительной оценки. Результаты автора позволяют дифференцированно подойти к выбору терапии у пациенток с патологией шейки матки. Алгоритм выбора терапии у пациенток с CIN при наличии ВПЧ, помогает дифференцированно подойти к их ведению, актуализировать методы терапии, удобен и эффективен в практической работе. Позволяет оптимизировать тактику ведения данных пациенток.

Врач клиники

Злобина А.В.

Автор предложения

Петренко В.С.

Дата: 18 марта 2024 г.