

ВАГИНАЛЬНАЯ МИКРОБИОТА У ПАЦИЕНТОК С ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫМ ЦЕРВИЦИТОМ

Гришкевич А.Н.¹, Котова Г.С.¹, Яновская Е.О.²

*¹ Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета,*

*² Учреждение здравоохранения «39-я городская клиническая поликлиника»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. В статье представлена эффективность проведения этиотропной противовоспалительной терапии сопутствующих урогенитальных инфекций при ВПЧ-ассоциированном цервиците с приведением полученных результатов.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, урогенитальные инфекции, вагинальная микробиота, рак шейки матки.

Введение. Вирус папилломы человека (ВПЧ) – это двущепочечный ДНК-содержащий безоболочечный вирус, который часто поражает половые пути. Он является основным возбудителем цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН, CIN), которая может прогрессировать до рака шейки матки. Рак шейки матки остается серьезной проблемой общественного здравоохранения, особенно в слаборазвитых регионах, таких как Африка, где показатели смертности непропорционально высоки [1].

Цель работы – проведение анализа эффективности противовоспалительной терапии у пациенток с ВПЧ-ассоциированным цервицитом при наличии сопутствующей инфекционной патологии, подтвержденной методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Объект исследования – микробиота влагалища.

Субъект исследования – 42 пациентки, проходившие противовоспалительное лечение урогенитальных инфекций с ВПЧ-ассоциированным цервицитом

Рак шейки матки входит в тройку основных видов рака, поражающих женщин в возрасте 45 лет в 146 из 185 оцененных стран. Примечательно, что на Китай и Индию в совокупности приходится более трети мирового бремени рака шейки матки, где ежегодно регистрируется 106 000 и 97 000 случаев соответственно. Показатели смертности в этих странах также вызывают тревогу: ежегодно в Китае умирает около 48 000 человек, а в Индии – 60 000. Средний возраст диагностики рака шейки матки в мире составляет 53 года, а средний возраст смерти от этого заболевания – 59 лет [1, 2]. ВПЧ обычно передается женщинам половым путем. Однако большинство инфекций разрешаются в течение 2,5 лет в зависимости от таких факторов, как генотип ВПЧ, вирусная нагрузка и иммунный ответ организма. У женщин, достигших элиминации вируса и поддерживающих нормальные результаты цитологического исследования шейки матки, риск развития CIN значительно ниже. В случае латентности и реактивации ВПЧ персистирующая инфекция может привести к развитию CIN I, CIN II, CIN III и рака шейки матки [3].

В настоящее время тактика ведения и лечения при выявлении цервицита, ассоциированного с ВПЧ, и интраэпителиальной дисплазии шейки матки любой степени различна и варьируется от наблюдения с применением ВПЧ-тестирования и цитологического контроля до эксцизии и конизации шейки матки. Состояние иммунного статуса определяет течение папилломавирусной инфекции, которая может быть временной, латентной или стойкой. В большинстве случаев (70–80 %) происходит спонтанная элиминация ВПЧ. Обнаружение ДНК ВПЧ и отсутствие клинических и морфологических изменений указывают на скрытое течение заболевания [4].

Актуальность проблемы лечения и профилактики заболеваний шейки матки, ассоциированных с ВПЧ, обусловлена прежде всего способностью вируса инициировать злокачественную трансформацию. ВПЧ является наиболее распространенной инфекцией заболеванием, передающейся половым путем (ИППП). Так, более 54 % сексуально активного населения в течение жизни инфицируются ВПЧ [4]. Именно поэтому вопросу заболеваемости цервицитами, ассоциированными с ВПЧ [5], в последние годы уделяется огромное внимание во многих странах мира [5].

Заражение ВПЧ можно предотвратить с помощью вакцинации. Поскольку ВПЧ является основной причиной рака шейки матки, он ответственен за развитие многих изменений в шейке матки, которые в конечном итоге приводят к раку. В 2006 году была лицензирована первая вакцина для профилактики рака шейки матки под названием Гардасил, разработанная в Пенсильвании [6]. Эта вакцина эффективна против различных типов ВПЧ, включая ВПЧ 6, 11, 16 и 18. Другая вакцина, Церварикс, была разработана в 2009 году в Бельгии и эффективна против ВПЧ 16 и 18 [5]. Гардасил и Церварикс являются профилактическими средствами и в настоящее время доступны более чем в восьмидесяти странах. Другие вакцины против ВПЧ, например, Cecolin и Walrinvax, были зарегистрированы в Китае, в то время как Cervavac был зарегистрирован в Индии. По состоянию на август 2024 года ВОЗ провела предварительную квалификацию Walrinvax в качестве пятой вакцины против ВПЧ после предварительной квалификации Цеколина, Церварикса, Гардасила и Гардасила-9. Полученные данные подтверждают, что эти вакцины безопасны и эффективны с точки зрения профилактики ВПЧ-инфекции [6, 7].

Раннее выявление предраковых поражений является важным в профилактике рака шейки матки. В рамках вторичной профилактики бессимптомные пациентки должны пройти диагностические тесты, чтобы предотвратить распространение рака. Методы выявления, такие как мазки Папаниколау, тестирование ДНК на ВПЧ, визуальный осмотр с помощью уксусной кислоты (VIA) и кольпоскопия, имеют решающее значение для раннего выявления рака шейки матки и снижения уровня прогрессирования и смертности [6, 8].

Вагинальная микробиота – это сложная и динамичная микрэкосистема, играющая ключевую роль в защите организма от различных патогенов. Изначально развитие воспаления ШМ обусловлено условно-патогенными аэробными и анаэробными возбудителями, грибами рода *Candida spp.*, ИППП [1, 9, 10]. Участие в воспалительном процессе разных инфекционных агентов может привести к хроническому рецидивирующему течению цервицитов. Так, было отмечено, что при длительной воспалительной аalterации, спровоцированной рецидивным течением вульвовагинального кандидоза, у 50,6 % пациенток развиваются дистрофические изменения эпителия шейки матки, диагностируемые как хронический цервицит [11].

Микробиота влагалища представляет собой сложное сообщество микроорганизмов, включающее бактерии, грибы, простейшие и вирусы. В нормальных условиях эти микроорганизмы поддерживают тонкий баланс как между собой, так и с хозяином, играя жизненно важную роль в поддержании здоровья влагалища. Однако нарушение этого баланса может привести к развитию различных гинекологических заболеваний. У здоровых женщин в микробиоте влагалища преобладают виды *Lactobacillus*, включая *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* и *L. Jensenii* [8, 10]. Эти бактерии продуцируют бактериоцины, перекись водорода и молочную кислоту, которые помогают подавлять рост патогенных микробов, регулировать иммунный ответ и повышать устойчивость влагалища к инфекциям [1, 8, 12, 14]. Исследования показали, что дисбиоз вагинальной микробиоты у женщин, инфицированных ВПЧ, связан с несколькими гинекологическими заболеваниями, среди которых ключевую роль играет бактериальный дисбаланс. В одном исследовании была выявлена значимая связь между инфекцией ВПЧ и вариациями состава вагинальной микробиоты [1, 8, 13].

Вагинальная микробиота привлекает растущий интерес из-за ее потенциального влияния на среду половых путей, ее критической роли в репродуктивном здоровье женщин и связи с инфекцией ВПЧ. Распространенность ВПЧ-инфекции и ее воздействие значительно варьируются как между регионами, так и внутри них. На эти различия влияют такие факторы, как возраст, пол, географическое положение, образ жизни и социально-экономические условия [1, 13]. Помимо рака шейки матки и его предшественников, все больше данных свидетельствует о том, что ВПЧ-инфекция играет ключевую роль в развитии заболеваний нижних отделов полового тракта, особенно в развитии предраковых заболеваний влагалища и вульвы [1, 6, 7].

Результаты проведенного исследования демонстрируют, что увеличение количества *Gardnerella vaginalis*, *Rhizobiaceae* и снижение количества *Peptostreptococcus* и *Enterobacter cloacae* тесно связаны с гинекологическими заболеваниями, связанными с ВПЧ [1, 8, 12]. Вагинальный микробиом в основном формируют определенные виды *Lactobacillus*, такие как *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii* и *L. iners*, которые поддерживают кислую среду посредством продукции молочной кислоты. Исследования также показали, что *Lactobacillus* может подавлять рост других условно-патогенных микроорганизмов, защищая нижние отделы репродуктивного тракта от инфекции. *Lactobacillus* в норме прикрепляется к эпителиальным клеткам половых путей и секретирует молочную кислоту путем разложения гликогена, поддерживая слабокислую среду влагалища для предотвращения колонизации патогенными микробами. Эти бактерии также продуцируют антимикробные вторичные метаболиты, такие как бактериоцины, для предотвращения и подавления колонизации патогенными микробами, тем самым поддерживая нормальную среду [1, 8, 13]. Напротив, снижение количества *Lactobacillus* способствует росту условно-патогенных бактерий, таких как *Fusobacterium*, *Gardnerella*, *Mobiluncus*, *Parvimonas*, *Peptostreptococcus* и *Prevotella*, у женщин, инфицированных ВПЧ 16, было показано, что

Gardnerella может продуцировать факторы вирулентности, адгезию и цитотоксин [1, 8, 12, 13], которые подавляют рост патогенов, что дополнительно указывает на ее потенциальную роль в развитии дисбиоза влагалища.

У женщин с бессимптомным течением заболевания с помощью секвенирования гена 16S рРНК [1, 13] было выявлено пять типов состояния микробиома (CST) во влагалище. *Lactobacillus* доминировали в четырех случаях (CST-I, II, III и V). В случаях CST-IV было отмечено низкое содержание *Lactobacillus* и высокое содержание *Gardnerella*, *Mobiluncus*, *Mycoplasma* и *Prevotella* [1, 12]. Однако функция и патофизиологическая роль вагинального микробиома при инфекциях, вызванных ВПЧ, в значительной степени не изучены. Предполагается, что вагинальный микробиом влияет на персистенцию инфекции, вызванной ВПЧ высокого риска, и возникновение CIN I, CIN II, CIN III и рака шейки матки [1, 8, 13]. Несмотря на накопленный опыт, роль различных вагинальных микробных сообществ при инфекциях, вызванных генотипами ВПЧ, CIN I, CIN II, CIN III и раке шейки матки остается недостаточно изученной. Поэтому целью данного исследования было выяснить, влияют ли инфекции, вызванные генотипами ВПЧ, и сопутствующие урогенитальные инфекции (хламидиоз, микоплазмоз, трихомониаз, кандидоз, гарднереллез) на течение заболевания шейки матки.

Материалы и методы. Статистический анализ данных проводили с использованием стандартного пакета прикладной программы STATISTICA» (Version 10-Index, StatSoft Inc., лицензионный № ВХХR207F383502FA-Д). Полученные данные не соответствовали закону нормального распределения. Центральные моменты первого порядка *Moda*, *Mediana*, *Mean* отличаются. При проверке критериями согласия Kolmogorova – Smirnova с поправкой Lilliefors и Shapiro – Wilk на параметрику получили $p=0,002$. Центральные моменты второго порядка асимметрия и эксцесс внутри исследуемых групп по модулю не превышали 1,0. Ошибки центральных моментов второго порядка по модулю превышали 1,0, в связи с чем для представления результатов использовали показатели медианы, нижнего и верхнего квартиля (25-й–75-й процентиля). *Me* [LQ; UQ] Корреляционный анализ проводили с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s).

Количественные параметры в зависимости от вида распределения представлены в виде среднего значения (*M*) и среднего квадратического отклонения ($\pm 1,96 \cdot SD$). Статистический анализ качественных параметров, представленных в таблице частот, в случае независимых подгрупп заключался в поиске сходства или различия между их частотными распределениями при помощи критерия χ^2 (при необходимости с поправкой Йетса на непрерывность) и в случае четырехпольных таблиц сопряженности при помощи точного критерия Фишера.

Исследование проспективное, проводилось на базе УЗ «39 городская клиническая поликлиника» г. Минска за период 2023–2025 гг. В рамках проведения метаанализа была оценено, что данная проблема существует у 20 % женщин в возрасте 19–30 лет. Данные получены на основании клинических наблюдений.

Пациентки подписали информированное согласие об участии в исследовании.

При оценке данных учитывался возраст, цитологическое первичное заключение (NILM, CIN I, воспалительные изменения), наличие ассоциированной инфекции, выявленной методом ПЦР (*Chlamidia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, грибы рода *Candida*, *Gardnerella vaginalis*, наличие микоплазменной инфекции), наличие вредных привычек, семейный статус, количество половых партнеров, методы контрацепции.

Количество пациенток определяли по номограмме Альтмана с заданной точностью не менее 80 % и уровнем значимости $p=0,05$.

Проведен анализ эффективности противовоспалительной терапии у 42 пациенток с ВПЧ-ассоциированными поражением шейки матки (у всех подтвержденный методом ПЦР) в возрасте от 19 до 30 лет с наличием сопутствующей инфекционной патологии (*Chlamidia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, грибы рода *Candida*, *Gardnerella vaginalis*, наличие микоплазменной инфекции), подтвержденных методом ПЦР.

Из 42-х пациенток с ВПЧ ассоциированным цервицитом, хламидиоз был верифицирован у 3 (7,2 %), микоплазмоз – у 18 (42,8 %), кандидоз – у 16 (38,1 %), гарднереллез – у 28 (66 %), трихомониаз – у 9 (11,3 %). Всем пациенткам изначально было

проведено цитологическое исследование. У 8 пациенток был выявлен CIN 1 (19,1 %), во всех оставшихся случаях был верифицирован хронический цервицит (34 пациентки, 80,9 %).

Жалобы на выделения из половых путей с неприятным запахом предъявляли 17 (40,4 %) пациенток, жалобы на диспареунию – 8 (19,1 %) пациенток, болезненные менструации – 6 (14,2 %).

Противовоспалительная терапия проводилась с учетом наличия инфекционной патологии в несколько этапов [14]. При обнаружении гарднереллеза и/или трихомониаза на первом этапе терапии назначались антианаэробные препараты (перорально и в виде вагинальных суппозиториев), длительность терапии составляла 5 дней для перорального приема, 7–14 дней для вагинальных суппозиториев с препаратами группы 5-нитроимидазолов. При обнаружении хламидиоза и/или микоуреаплазмоза назначалась антибактериальная терапия длительностью 10 дней (антибактериальные средства для системного применения) с одновременным применением вагинальных суппозиториев. В случае обнаружения кандидоза назначались противокандидозные средства либо одновременно с антибактериальными препаратами (при обнаружении хламидиоза, микоуреаплазмоза), либо в режиме монотерапии с одновременным назначением вагинальных суппозиториев длительностью 6–10 дней.

Всем пациенткам одновременно назначались суппозитории, содержащие интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный [14].

На последнем этапе терапии при снижении уровня лактобактерий, использовались вагинальные суппозитории для нормализации влагалищного микробиоценоза длительностью 10 дней.

ПЦР контроль осуществлялся через 35–45 дней после проведенной терапии.

Результаты и обсуждение. Медиана возраста исследуемых пациенток составила 23,0 [20,0; 26,0], средний возраст и доверительный интервал CI (95 %) $26,26 \pm 6,76$.

Во всех случаях ПЦР контроля было достигнуто излечение от урогенитальной инфекции (хламидии, микоуреаплазмы, трихомонады, гарднереллы, кандиды).

В результате цитологического контроля, проведенного через 6 месяцев, выявлен регресс CIN 1 в 6 случаях (75 %) из 8, в 1 (2,9 %) из 34 случаев обнаружения ранее воспалительного типа мазка был обнаружен CIN 1 у пациентки с персистирующей ВПЧ-инфекцией, т. е. произошло прогрессирование процесса. В 22 (64,3 %) случаях из 34 выявленных ранее воспалительных изменений после проведения противовоспалительной этиотропной терапии воспалительные изменения в мазке сохранились, в 12 (35,3 %) случаях наблюдений из 34 пришел результат без воспалительных изменений (NILM).

В случаях обнаружения CIN 1 наиболее часто встречаемой инфекцией был гарднереллез – 6 (75 %) из 8, в 5 (62,5 %) из 8 наблюдался микоуреаплазмоз, 5 (62,5 %) пациенток были курящими и 5 (62,5 %) отмечали наличие более 2 партнеров за последние 3 года.

Определение CIN 1 повторно после проведения противовоспалительной терапии отмечалось у 2 (25 %) из 8 пациенток, это пациентки с микст-инфекцией (3 и 4 инфекции одновременно), курящие, с наличием более 2-х половых партнеров за последнее время, без использования методов контрацепции. Корреляционный анализ проведен непараметрическим методом по Спирмену. Найдена умеренная статистическая зависимость между возрастом и замужеством $R_s=0,42$ и возрастом и использованием презервативов в качестве метода контрацепции $R_s=0,46$, между микоуреаплазменной инфекцией и количеством половых партнеров, более 2 за последние 3 года – $RS=0,44$. Группы статистически отличаются на уровне p по Фишеру, $p=0,0035$, что говорит о том, что тактика была выбрана верная.

CIN 1 был обнаружен в 1 (2,9 %) из 42 случаев наблюдений при повторном цитологическом исследовании из 34 пациенток с ранее обнаруженным хроническим цервицитом. Пациентке 25 лет, обнаружено изначально 5 исследуемых инфекций, в качестве контрацепции – оральная контрацепция, количество половых партнеров – более 2 за последние 3 года.

Цитологический контроль у 34 пациенток с выявленным ранее хроническим цервицитом показал сохранение воспалительных изменений у 22 (64,7 %). Методом χ^2 достигнут результат $\chi^2=7,71$, $p=0,0055$, что свидетельствует о правильном применении метода лечения.

Заключение. Данное исследование выявило значительную положительную динамику в контрольном цитологическом исследовании у женщин, прошедших курс противовоспалительной этиотропной терапии сопутствующих урогенитальных инфекций, при ВПЧ – ассоциированном цервиците. Полученные данные свидетельствуют о том, что нарушение вагинальной микробиоты может способствовать персистенции ВПЧ-инфекции, прогрессированию CIN и развитию рака шейки матки.

Необходимы дальнейшие исследования для выяснения сложного взаимодействия между персистирующей инфекцией ВПЧ и разнообразием вагинальной микробиоты, что откроет путь к разработке доступных терапевтических методов в будущем.

Литература

1. Агтеева, Д.И. Сопоставление результатов клинических и морфологических методов исследований при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки (ретроспективное исследование) / Д.И. Агтеева, А.В. Асатурова, Н.М. Назарова [и др.] // Гинекология. – 2021. – Т. 23. – № 1. – С. 78–82. – <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.1.200647>.
2. Wang, M. Global Cervical Cancer Incidence by Histological Subtype and Implications for Screening Methods / M. Wang, K. Huang, M.C.S. Wong [et al.] // J Epidemiol Glob Health. – 2024. – Vol. 14 (1). – P. 94–101. – <https://doi.org/10.1007/s44197-023-00172-7>.
3. Kavousi, S. Worldwide association of the gender inequality with the incidence and mortality of cervical, ovarian, endometrial, and breast cancers / S. Kavousi, V. Maharlouei, A. Rezvani [et al.] // SSM Popul Health. – 2024. – Vol. 25. – <https://doi.org/10.1016/j.ssmph.2024.101613>.
4. Shaikh, R. Raman Spectroscopy for Early Detection of Cervical Cancer, a Global Women's Health Issue-A Review / R. Shaikh, A. Daniel, F.M. Lyng // Molecules. – 2023. – Vol. 28 (6). – <https://doi.org/10.3390/molecules28062502>.
5. Momenimovahed, Z. Global, regional and national burden, incidence, and mortality of cervical cancer / Z. Momenimovahed, A. Mazidimoradi, P. Maroofi [et al.] // Cancer Rep (Hoboken). – 2023. – Vol. 6 (3). – <https://doi.org/10.1002/cnr2.1756>.
6. Yao, G. Survival of Patients with Cervical Cancer Treated with Definitive Radiotherapy or Concurrent Chemora-diotherapy According to Histological Subtype: A Systematic Review and Meta-Analysis / G. Yao, J. Oiu, F. Zhu, A. Wang // Front Med (Lausanne). – 2022. – Vol. 9. – <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.843262>.
7. Yadav, G. Cervical cancer: Novel treatment strategies offer renewed optimism / G. Yadav, G. Srinivasan, A. Jain // Pathol Res Pract. – 2024. – Vol. 254. – <https://doi.org/10.1016/j.prp.2024.155136>.
8. Shariati Sarcheshme, M. Exploring the barriers to Pap smear test compliance: A qualitative study for improving cervical cancer screening in the primary healthcare / M. Shariati Sarcheshme, M. Mahdizadeh, H. Tehrani, M. Vahedian-Shahroodi // Health Promot Perspect. – 2024. – Vol. 14 (1). – P. 80–88. – <https://doi.org/10.34172/hpp.42485>.
9. Han, Q. Efficacy and Safety of 5-Aminolevulinic Acid Photodynamic Therapy for Treating Cervical and Vaginal Intraepithelial Neoplasia / Q. Han, H. Guo, Z. Wu [et al.] // Pharmaceutics. – 2024. – Vol. 16 (5). – <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16050627>.
10. Aldunate, M. Antimicrobial and immune modulatory effects of lactic acid and short chain fatty acids produced by vaginal microbiota associated with eubiosis and bacterial vaginosis / M. Aldunate, D. Srinovski, A. Hearps [et al.] // Front. Physiol. – 2015. – Vol. 6. – P. 164. – <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00164>.
11. Anahtar, M.N. Cervicovaginal microbiota and reproductive health: the virtue of simplicity / M.N. Anahtar, D.B. Gootenberg, C.M. Mitchell, D.S. Kwon // Cell Host Microbe. – 2018. – Vol. 23. – P. 159–168. – <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.01.013>.
12. Доброхотова, Ю.Э. Имеют ли значение бактериальные инфекции, передающиеся половым путем, в генезе неопластического процесса шейки матки? / Ю.Э. Доброхотова, Л.А. Филатова, И.И. Гришин // РМЖ. – 2018. – Т. 26. – № 2–1. – С. 19–22.
13. Андреева, М.В. ВПЧ-ассоциированный цервицит / М.В. Андреева, К.И. Захарова // Гинекология. – 2022. – Т. 24. – № 6. – С. 539–542. – <https://doi.org/10.26442/20795696.2022.6.201957>.
14. Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии: клинический протокол, утв. Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19.02.2018 № 17. – Минск, 2017.

VAGINAL MICROBIOTA IN PATIENTS WITH HPV-ASSOCIATED CERVICITIS.

Hryshkevich A.N.¹, Kotova G.S.¹, Yanovskaya E.O.²

*¹ Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel
of the Belarusian State Medical University,*

*² Health Institution «39th City Clinical Polyclinic»,
Minsk, Republic of Belarus*

The article presents the effectiveness of etiotropic anti-inflammatory therapy for concomitant urogenital infections in HPV-associated cervicitis, with the results obtained.

Keywords: human papillomavirus, vaginal microbiome, urogenital infections, vaginal microbiota, cervical cancer.

Поступила 24.09.2025

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Государственное учреждение
РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
«МАТЬ И ДИТЯ»

СОВРЕМЕННЫЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ
МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ
В РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМ
ДЕМОГРАФИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

СБОРНИК НАУЧНЫХ ТРУДОВ

Основан в 2008 году

Выпуск 18

Минск
2025