



С.И. Роговская, Т.Н. Бебнева, В.С. Москвичёва

Микробиота влагалища и цервикальные неоплазии

Участие микрофлоры
в канцерогенезе шейки матки

Информационный бюллетень

Под редакцией В.Е. Радзинского



Приложение к журналу

StatusPraesens
profmedia 2021

С.И. Роговская, Т.Н. Бебнева, В.С. Москвичёва

Микробиота влагалища и цервикальные неоплазии

Участие микрофлоры
в канцерогенезе шейки матки

Информационный бюллетень
Под редакцией В.Е. Радзинского

Москва

StatusPraesens
— profmedia —

2021

УДК 618.1
ББК 57.15
Р59

Авторы:

Светлана Ивановна Роговская, докт. мед. наук, проф., выборный президент РАГИН, соруководитель Всероссийского образовательного проекта «ОНКО-ПАТРУЛЬ/ЖенПроСвет»;

Тамара Николаевна Бебнева, канд. мед. наук, доц. кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФНМО Медицинского института РУДН;

Виктория Сергеевна Москвичёва, StatusPraesens (Москва)

Р59 Микробиота влагалища и цервикальные неоплазии. Участие микрофлоры в канцерогенезе шейки матки : Информационный бюллетень / С.И. Роговская, Т.Н. Бебнева, В.С. Москвичёва; под ред. В.Е. Радзинского. — М. : Редакция журнала StatusPraesens, 2021. — 20 с.

ISBN 978-5-907218-35-2

Восстановление микробиоты — одна из наиболее частых задач при лечении заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из влагалища. Первоочередная цель в этой ситуации — предотвращение рецидивов. Впрочем, согласно современным представлениям борьба за здоровую вагинальную микрофлору — ещё и важный элемент онкопрофилактики.

Богатая лактобациллами нормальная микрофлора влагалища может обладать протективным эффектом в отношении онкозаболеваний, и прежде всего — рака шейки матки. Поэтому основные цели терапии вагинозов и вагинитов включают не только устранение облигатных и снижение количества условных патогенов, но также восстановление нормального pH и повышение количества молочнокислых палочек, продуцирующих перекись водорода.

Издание предназначено для акушеров-гинекологов и руководителей женских консультаций, родильных домов и перинатальных центров, гинекологических отделений многопрофильных стационаров, сотрудников и руководителей кафедр акушерства и гинекологии, слушателей всех форм непрерывного медицинского образования, аспирантов, клинических ординаторов и студентов медицинских вузов.

УДК 618.1
ББК 57.15

ISBN 978-5-907218-35-2

© Роговская С.И., Бебнева Т.Н., 2021
© ООО «Медиабюро Статус презенс», 2021

Восстановление **микробиоты** — одна из наиболее частых задач при лечении заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из влагалища. Первоочередная цель в этой ситуации — предотвращение рецидивов. Впрочем, в последние годы научные данные показывают, что борьба за здоровую вагинальную микрофлору — ещё и важный **элемент онкопрофилактики**.

Возможно, новые научные сведения позволят включить в цервикальный онкоскрининг — пока далёкий от совершенства (!) — дополнительные **высокоинформативные анализы** микробиоты влагалища, а также помогут в разработке эффективных подходов к её коррекции. Впрочем, изучение «микробиологических онкорисков» только начинается. Итак, что известно о связи между вагинальными дисбиотическими нарушениями и диспластическими процессами шейки матки?

Роль «микробного населения» конкретной биологической ниши как фактора канцерогенеза была впервые описана для желудочно-кишечного тракта. Микробиота влагалища намного беднее по количеству и разнообразию, но дисбиотические процессы и в этом локусе способны привести к печальным последствиям. С другой стороны, **богатая лактобациллами** нормальная вагинальная микрофлора может обладать **протективным эффектом** в отношении онкозаболеваний, и прежде всего — рака шейки матки (РШМ)¹.

Дефиниции и классификации

Нарушения созревания, дифференцировки и стратификации многослойного плоского эпителия такой клинически важной и доступной для осмотра локализации, как *cervix uteri*, хорошо изучены исследователями^{2,3}. Свидетельство тому — весьма подробные цитологические и гистологические классификации **состояний шейки матки**, представленные в табл. 1.

В **Международной классификации болезней 10-го пересмотра** предложены следующие варианты кодирования доброкачественных поражений шейки матки.

- N87 Дисплазия шейки матки (цервикальная интраэпителиальная неоплазия), исключена карцинома *in situ* шейки матки (D06).
- N87.0 Слабая цервикальная дисплазия, цервикальная интраэпителиальная неоплазия I степени (CIN I). Низкая степень плоскоклеточных интраэпителиальных поражений (LSIL).
- N87.1 Умеренная цервикальная дисплазия, включена цервикальная интраэпителиальная неоплазия II степени (CIN II).
- N87.2 Выраженная цервикальная дисплазия, не включённая в другие уточнённые группы болезней, исключена цервикальная интраэпителиальная неоплазия III степени (CIN III) с указанием на выраженную дисплазию и карциному *in situ* шейки матки (D06) и без него.
- N87.9 Цервикальная дисплазия неуточнённая⁴.

Таблица 1. Классификации состояний шейки матки

Описание результатов цитологического исследования		Описание результатов гистологического исследования	
По Папаникоу	По Бетесдинской терминологиче- ской системе	Система ВОЗ	CIN- классификация
Класс 1 (норма)	NILM	Отсутствие злокаче- ственных клеток	Отсутствие неопластических изменений
Класс 2 (метаплазия эпителия, воспали- тельный тип)	Реактивные из- менения клеток: ASCUS и ASC-H	Атипия, связанная с воспалением	
Класс 3 (дискариоз)	LSIL	Слабая дисплазия	CIN I
	HSIL	Умеренная дисплазия	CIN II
		Тяжёлая дисплазия	CIN III
Класс 4 (клетки, по- дозрительные на рак или карциному <i>in situ</i>)		Карцинома <i>in situ</i>	
Класс 5 (рак)	Карцинома	Инвазивная карцинома	Карцинома

Примечание. NILM (negative for intraepithelial lesions and malignancies) — отсутствие интраэпителиальных поражений и злокачественности, то есть норма; ASCUS (atypical squamous cells undertermined significance) — атипичные клетки плоского эпителия неясного значения; ASC-H (atypical squamous cells cannot exclude high-grade lesion) — атипичные клетки плоского эпителия, для которых нельзя исключить интраэпителиальное поражение высокой степени; LSIL (low grade squamous intraepithelial lesion) — плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени; HSIL (high grade squamous intraepithelial lesion) — плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени; CIN (cervical intraepithelial neoplasia) — цервикальная интраэпителиальная неоплазия.

Определить «пусковые механизмы» неопластических изменений было не-
легко. Сегодня изучение факторов риска вовсе не ограничено хорошо извест-
ной ассоциацией цервикальных поражений с папилломавирусной инфекцией
(ПВИ). Так, согласно данным международных исследований, CIN I самосто-
ятельно регрессирует в 60%, в 30% сохраняется на протяжении длительного
времени, переход в тяжёлую степень происходит в 10%, а в 1% развивается
инвазивная карцинома⁵. Объяснить это только влиянием вируса папилломы че-
ловека (ВПЧ) затруднительно. Более того, описаны эпизоды CIN и РШМ
в отсутствие ВПЧ.

Дисбаланс гормонов, курение, низкий социально-экономический статус, раннее
начало половой жизни, наличие большого числа сексуальных партнёров, травма-
тические повреждения шейки матки при диагностических или лечебных манипуля-
циях — все эти обстоятельства расценивают как факторы риска CIN и РШМ⁶⁻⁹.
Логичным шагом стал поиск возможных инфекционных пусковых механизмов,
помимо ПВИ, — царство бактерий постепенно раскрывало свои тайны иссле-
дователям.

«Мультивалентная» микробиота

Какие именно изменения микробиоты влагалища сопряжены с **трансформацией эпителия** шейки матки? Для того чтобы разобраться в этом вопросе, следует охарактеризовать усредненно нормальную вагинальную микрофлору.

В 2011 году эксперты Медицинской школы Университета Мэриленда (Балтимор, США) впервые выделили несколько **типов вагинальных сообществ** (community state type, CST) у здоровых женщин репродуктивного возраста¹⁰. Первооткрыватели типов влагалищной микробиоты подчёркивают, что CST правильнее рассматривать как «снимок» состояния изменчивого микробного сообщества в конкретный момент, а не как некую постоянную характеристику женщины. **Изменения** претерпела и сама **классификация CST** — накопленные с 2011 года научные данные заставили экспертов её переработать.

В ноябре 2020 года та же группа балтиморских исследователей представила в журнале *Microbiome* новую классификацию CST. Специалисты оценили в динамике состояние влагалищной микробиоты 1975 женщин, и теперь в ней

Куда ты, тропинка, меня привела?

Биологи обнаружили сигнальный путь, который **модулирует пролиферацию клеток и апоптоз**, и назвали его «путём гиппопотама» (Hippo pathway) «в честь» одного из ключевых компонентов — протеинкиназы Hippo. Мутации в кодирующем её гене обуславливают чрезмерное разрастание тканей. Путь Hippo представляет собой цепь механизмов опухолевой супрессии, а генетические сбои в его звеньях опосредуют избыточный клеточный рост и **злокачественную трансформацию**.

Многие из генов, участвующих в сигнальном пути Hippo, кодируют белки-онкосупрессоры, другие же, напротив, в случае гиперактивации поддерживают **онкогенез**. Так, экспрессия белка-протоонкогена YAP повышена при некоторых видах рака у человека, включая злокачественные новообразования молочной железы, толстой кишки, печени, простаты. Этот протоонкоген ингибирует так называемое **контактное торможение** — фундаментальное свойство регуляции роста нормальных клеток *in vitro* и *in vivo*, при котором пролиферация прекращается после того, как клетки достигают слияния (в культуре) или занимают максимально доступное пространство внутри тела и касаются друг друга.

Это свойство утрачено в раковых клетках, что служит одним из объяснений их **бесконтрольного размножения**. В 2015 году стало известно, что YAP взаимодействует с онкопротеином E6 ВПЧ 16-го типа, а в дальнейшем управляет инициацией и прогрессированием РШМ. В 2017 году опубликованы результаты исследовательской программы «Атлас генома рака» (The Cancer Genome Atlas; TCGA). Эксперты получили наиболее полный «генетический код» РШМ и подтвердили **важную роль пути Hippo и протоонкогена YAP в цервикальном канцерогенезе**^{11,12}.

выделено уже **семь типов** и **тринадцать подтипов** (табл. 2). В работе нашли отражение и современные методы оценки с использованием «больших данных» (big data) — для тщательной оценки CST у групп пациенток, сравнения наборов данных и обеспечения метаанализов экспертами разработана модель машинного обучения VALENCIA (VAginaL community state typE Nearest Centroid classifier)¹³.

Таблица 2. Типы вагинальных сообществ¹³

Тип вагинального сообщества	Характеристика	Подтип вагинального сообщества	Характеристика
CST I	Преобладание <i>L. crispatus</i>	A	Выраженное преобладание <i>L. crispatus</i>
		B	Менее выраженное преобладание <i>L. crispatus</i>
CST II	Преобладание <i>L. gasseri</i>	—	—
CST III	Преобладание <i>L. iners</i>	A	Выраженное преобладание <i>L. iners</i>
		B	Менее выраженное преобладание <i>L. iners</i>
CST IV-A	Преобладание <i>Candidatus Lachnospirva vaginae</i> (ранее описана как BVAB1) с умеренным количеством <i>G. vaginalis</i> и <i>A. vaginae</i>	—	—
CST IV-B	Преобладание <i>G. vaginalis</i> с низким содержанием <i>Ca. Lachnospirva vaginae</i> и умеренным — <i>A. vaginae</i>	—	—
CST IV-C	Низкое содержание <i>Lactobacillus spp.</i> , <i>G. vaginalis</i> , <i>A. vaginae</i> и <i>Ca. Lachnospirva vaginae</i> , преобладание разнообразных факультативных и облигатных анаэробов	0	Сбалансированное сообщество с умеренным содержанием <i>Prevotella</i>
		1	Преобладание <i>Streptococcus</i>
		2	Преобладание <i>Enterococcus</i>
		3	Преобладание <i>Bifidobacterium</i>
		4	Преобладание <i>Staphylococcus</i>
CST V	Преобладание <i>L. jensenii</i>	—	—

Примечание. Долгое время в качестве доминирующего вида вагинальной микробиоты рассматривали *L. acidophilus*. Углублённые таксономические исследования показали, что точнее говорить о комплексе *L. acidophilus*, который включает собственно *L. acidophilus*, а также *L. crispatus*, *L. gasseri* и др.^{14,15}.

В составе используемых для определения CST «индикаторных» видов бактерий есть **новый кандидат** — авторы предлагают ввести для представителей порядка *Clostridiales*, ранее известных как БВ-ассоциированные бактерии (BV-associated bacteria, BVAB), родовое наименование ***Lachnocurva***. Первый из этих микроорганизмов, *Ca. Lachnocurva vaginae*, активно вырабатывает триметиламин — одно из химических веществ, ответственных за характерный для БВ «рыбный» запах¹⁶.

Фигуры приходят в движение

Выделение **типов вагинального микробного сообщества** — значимый этап изучения **изменений микробиома**. Для биоценоза влагалища, как и для любой экосистемы, характерна динамичность. С течением времени происходят естественные или вынужденные сдвиги в количестве и вирулентности отдельных микроорганизмов. В ряде случаев эти колебания носят патологический характер и завершаются не самопроизвольным восстановлением, а развитием **клинически выраженного заболевания**.

Последующие работы показали, что у **здоровых пациенток** смена CST происходит **реже**, чем при наличии указывающих на дисбиоз признаков, при этом изменения типа можно прогнозировать с высокой точностью. Любопытно, что присутствие в микробиоте *G. vaginalis* — значимый предиктор скорой перемены¹⁷. Логично предположить, что «безлактобациллярные» анаэробные варианты нормобиоза ассоциированы с максимальной вероятностью «сползания» в дисбиоз.

Кроме смены типов вагинальных сообществ, специалисты выделяют **кратковременные преходящие изменения** влагалищной микробиоты, значение которых оценить непросто. В частности, опубликованные в 2020 году результаты динамического исследования её состава продемонстрировали, что использование контрацептивных средств с местным высвобождением гестагенов, вегетарианская диета и интенсивные физические упражнения ассоциированы с потерей лактобацилл¹⁸.

С другой стороны, опубликованное в 2014 году канадское исследование микробиоценоза 27 здоровых женщин на протяжении менструального цикла продемонстрировало **стабильность бактериального состава**, изменения которого были незначительны: *L. crispatus*, *L. iners* и *L. jensenii* преобладали в течение всего периода наблюдения¹⁹.

Противоречивые результаты научных работ, оценивающих качественный и количественный состав микробиоценоза влагалища в динамике, не позволили исследователям выделить единственную фазу менструального цикла, в которую надлежит проводить оценку «здоровья» бактериального состава. Восстановление микробиоты после нарушений также зачастую зависит от индивидуальных особенностей женщины.

[Противоречивые результаты научных работ, оценивающих состав микробиоценоза влагалища в динамике, не позволили исследователям выделить единственную фазу менструального цикла, в которую надлежит проводить оценку «здоровья» бактериального состава.]

Ящик Пандоры

Постулат Рудольфа Вирхова (Rudolf Virchow) о том, что воспаление — **пред-располагающий фактор к малигнизации**, находит всё больше подтверждений. На его основе построено понимание патогенетической сущности развития злокачественных новообразований и получено множество неоспоримых доказательств уже на уровне современных диагностических возможностей²⁰.

О потенциальной связи **рака эндометрия** и воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) сообщили тайванские учёные²¹. В своём ретроспективном исследовании они провели анализ данных 41 065 пациенток с ВЗОМТ и 82 130 женщин без этого состояния. После поправки на потенциальные факторы риска у первой когорты вероятность рака эндометрия была **в 1,79 раза выше** по сравнению с контрольной группой.

Микроорганизмы вагинальной флоры, включая *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma hominis* и *U. urealyticum*, могут быть связаны с восходящей инфекцией органов малого таза. Возможно и проникновение БВ-ассоциированных условных патогенов в эндометрий и маточные трубы²². Таким образом, нарушение состава влагалищной микробиоты может быть **косвенным фактором риска рака эндометрия**.

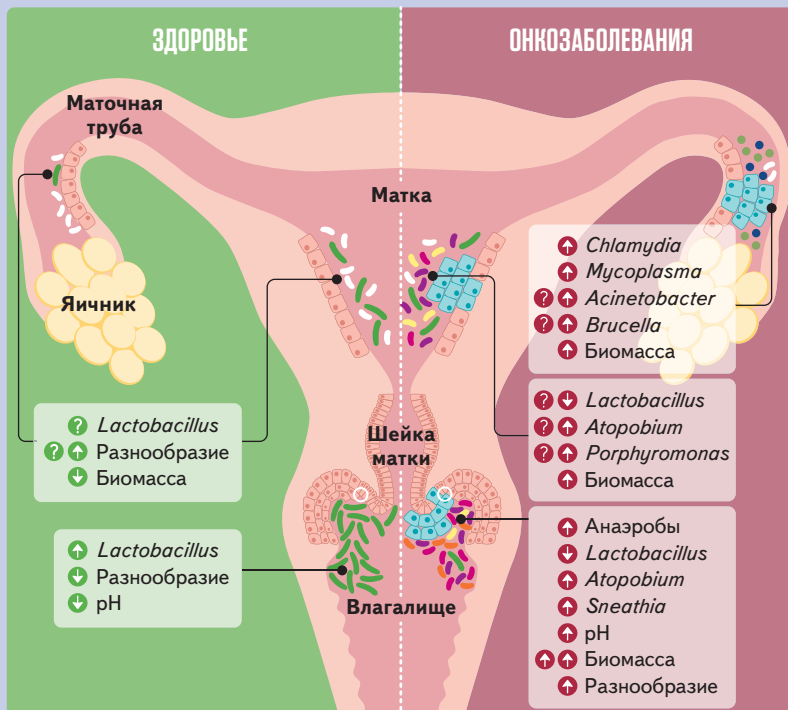
Угроза «микробного онкогенеза» не на шутку взбудоражила научно-исследовательское сообщество. Была высказана гипотеза, что яичники и маточные трубы также обладают **уникальной микробиотой** и вероятны различия в её составе у пациенток с карциномой яичников и здоровых женщин²³. В частности, при изучении корреляций между состоянием половых путей и раком эндометрия учёные выявили, что обнаружение *A. vaginalis* и *Porphyromonas spp.* в полости матки в сочетании с pH влагалища более 4,5 сопряжено с повышением онкориска²⁴.

Пока крупномасштабных исследований микробиоты влагалища в динамике не проводилось, но интересным продвижением стало изучение **функциональных изменений** в сообществах микроорганизмов. Так, в 2018 году увидело свет шведское исследование вагинального **протеома** (n=16, 406 белков), в котором при стабильном составе бактерий наиболее выраженные **изменения экспрессии** были отмечены в **период овуляции**: различия с лютеиновой и фолликулярной фазами составили 30 и 19% соответственно²⁵.

Во время овуляции отмечали **наибольшую продукцию** протеинов, обеспечивающих **антимикробную и барьерную функции**, тогда как сигнальные **пути рекрутирования** нейтрофилов и лейкоцитов **были подавлены**; их белки выявляли в максимальных концентрациях в лютеиновую фазу. Колебания уровня эпителиального барьерного белка RPTN между овуляторным периодом и лютеиновой фазой были наиболее выражены у пациенток с *C. vaginalis* и анаэробной микрофлорой. Авторы заключили, что флуктуации влагалищного протеома, обусловленные изменениями концентрации половых гормонов, влияют на подверженность **инфицированию, в том числе ВИЧ**.

ДЕМАРКАЦИЯ ГРАНИЦЫ

ХАРАКТЕРИСТИКИ ОНКОБИОМА ПОЛОВЫХ ПУТЕЙ*



Рак (blue square) Эпителиальные клетки (orange circle) Стык эпителиев (white circle)

Микроорганизмы

- Chlamydia (green circle)
- Мycoplasma (blue circle)
- Прочие анаэробы (pink circle)
- Неизученная микрофлора (grey circle)
- Lactobacillus (green circle)
- Atopobium (purple circle)
- Sneathia (orange circle)
- Porphyromonas (yellow circle)

Вывод: Первые выводы о различиях **качественного** и **количественного** состава микробиоты половых путей в норме и при онкозаболеваниях уже сделаны. Для **РШМ** характерно выраженное **разнообразие анаэробов** во влагалище, **рак тела матки** ассоциирован с наличием в полости **комбинации Atopobium + Porphyromonas**, а **рак яичников** — с проникновением в маточные трубы потенциальных **внутриклеточных патогенов** и **Acinetobacter**.

* По Łaniewski P., Ilhan Z.E., Herbst-Kralovetz M.M. The microbiome and gynaecological cancer development, prevention and therapy // Nat. Rev. Urol. — 2020. — Vol. 17. — №4 — P.232–250.

Амплификация этих изменений белкового состава в микробиоте с преобладанием анаэробов и возможная **защитная роль лактобацилл** имеют несомненное клиническое значение. В частности, экстрацеллюлярные пузырьки молочнокислых палочек могут препятствовать инфицированию ВПЧ²⁶. Если роль БВ в повышении риска ВИЧ-инфицирования давно известна²⁷, то в настоящее время исследователи внимательно изучают влияние **циклических изменений** половых гормонов на считающийся нормальным микробный состав и сопряжённые с этим риски ВИЧ-инфекции^{28,29}.

Опасности разнообразия

Согласно современным представлениям, персистенция ВПЧ, неопластическая трансформация и инвазивный РШМ ассоциированы не только с активным воспалительным процессом и повышением рН влагалища, но и со **стойким дисбиозом**, сопровождающимся утратой лактобацилл³⁰. Таким образом, хотя при БВ и не наблюдают выраженных воспалительных реакций эпителия, он может оказаться вовсе не безобидным в отношении онкогенного потенциала.

По результатам метаанализа 13 исследований (2019), посвящённых связям микробиоты влагалища с инфицированием ВПЧ и CIN, с ВПЧ-инфекцией ассоциированы БВ (ОШ 2,57; 95% ДИ 1,78–3,71; $p < 0,05$), *Chlamydia trachomatis* (ОШ 3,16; 95% ДИ 2,55–3,9; $p < 0,05$) и *Ureaplasma urealyticum* (ОШ 1,35; 95% ДИ 1,2–1,51; $p < 0,05$). Для БВ наблюдали и взаимосвязь с собственно CIN (ОШ 1,56; 95% ДИ 1,21–2; $p < 0,05$). Довольно неожиданным для исследователей стал тот факт, что кандидозный вульвовагинит (КВВ) был сопряжён со снижением частоты ВПЧ³¹.

В 2019 году был опубликован **метаанализ** 15 наблюдательных исследований с общим количеством участниц более 100 тыс., где сообщали о ВПЧ-статусе пациенток (инфицирование, персистенция) и/или поражениях шейки матки, а также проводили оценку микробиоты влагалища. Согласно полученным данным, вагинальный **дисбиоз** связан с повышенным риском **инфицирования ВПЧ** (общий ОР 1,33; 95% ДИ 1,18–1,5, коэффициент гетерогенности $I^2 = 0\%$; для молодых женщин ОР 1,43; 95% ДИ 1,1–1,85, $I^2 = 0\%$), более длительной его персистенцией (общий ОР 1,14; 95% ДИ 1,01–1,28, $I^2 = 44,2\%$; для онкогенных типов ОР 1,18; 95% ДИ 1,01–1,38, $I^2 = 0\%$), а также с **HSIL** и **РШМ** (ОР 2,01; 95% ДИ 1,4–3,01, $I^2 = 0\%$)³².

При этом не все варианты вагинального дисбиоза одинаково безопасны. Опубликованные в 2020 году результаты систематического обзора и метаанализа шведских специалистов показывают, что доминирование в микробиоте влагалища **нелактобациллярной микрофлоры** или *L. iners* ассоциировано с повышением вероятности **ПВИ в 3–5 раз**, а инфицирования **ВПЧ онкогенных типов, цервикальной дисплазии** или **РШМ** — в **2–3 раза** по сравнению с преобладанием *L. crispatus*³³. Та же исследовательская группа подтвердила эти наблюдения в клиническом исследовании — у молодых шведских женщин ($n = 345$) инфицирование ВПЧ было ассоциировано с повышением количества *BVAB*, *Sneathia*, *Prevotella* и *Megasphaera*³⁴.

Хорошей иллюстрацией опасного для шейки матки **разнообразия** вагинальной микрофлоры служит опубликованное в январе 2021 года исследование с другого

конца Евразии — учёные из Северного Китая показали, что инфицирование ВПЧ высокого риска ассоциировано с повышением встречаемости *Gardnerella*, *Prevotella*, *Dialister*, *Slackia*, *Actinomyces*, *Porphyromonas*, *Peptoniphilus*, *Anaerococcus*, *Peptostreptococcus*, *Streptococcus*, *Ureaplasma*, *Megasphaera* и *Mycoplasma*³⁵. Этот впечатляющий список заставляет задуматься — возможно, в будущем при оценке «микробиотических онкорисков» будет необходимо принимать во внимание **этно-расовую принадлежность** пациенток.

В настоящее время нельзя с полной уверенностью сказать, предрасполагают ли **изменения влагалищной микробиоты к персистенции ВПЧ** или же **заражение ВПЧ** способствует дисбалансу микробиоценоза^{36–38}. При этом выраженное дисбиотическое разнообразие может само по себе приводить к ВПЧ-индуцированному канцерогенезу³⁹.

Итальянские исследователи показали, что **доминирование анаэробов** родов *Gardnerella*, *Prevotella*, *Megasphaera* и *Atopobium* отмечено у 43% пациенток с персистенцией ВПЧ высокого риска и лишь у 7,4% женщин, у которых в период наблюдения произошла его элиминация. Для первой из этих групп характерны большее количество представителей рода *Atopobium* и наличие у гарднерелл гена **фермента сиалидазы** (участвует в образовании биоплёнок). Авторы рассматривают эти особенности как два микробных маркера сохранения вируса в шейке матки, а безлактобациллярный вариант нормоценоза — как самостоятельный фактор риска персистенции ВПЧ⁴⁰.

[Персистенция ВПЧ, неопластическая трансформация и инвазивный РШМ ассоциированы не только с активным воспалительным процессом и повышением pH влагалища, но и со стойким дисбиозом, сопровождающимся утратой защитных лактобацилл.]

В любопытном исследовании *in vivo* (2019) взаимодействия вирусов, бактерий и иммунной системы во влагалище наличие представителей семейств *Polyomaviridae* и *Papillomaviridae* при контакте с анаэробами приводило к **усиленному размножению** *Prevotella timonensis* и *Sneathia sanguinegens*. С другой стороны, при «встрече» тех же вирусов с доминированием в микробиоте *L. crispatus* увеличивалось количество лактобацилл и происходила **элиминация** онкоопасных «гостей»⁴¹. *L. crispatus* могут быть критически важным защитным фактором, предупреждающим цервикальные неопластические изменения⁴².

Опознание подозреваемых

Современные представления о влиянии некоторых представителей микробиоты влагалища на течение ПВИ, обобщённые американскими экспертами, представлены в табл. 3. Любопытно отметить **«обувличие»** некоторых видов **молочнокислых палочек**. Так, «предательская» *L. iners* не ассоциирована с ВПЧ-инфекцией как таковой и даже может способствовать устранению вируса, но если ПВИ персисти-

Таблица 3. Влияние некоторых микроорганизмов на течение ПВИ¹

Микроорганизмы	Связь с инфицированием ВПЧ	Связь с элиминацией ВПЧ	Связь с CIN
<i>Lactobacillus iners</i>	Нет	Да	Да
<i>Lactobacillus gasseri</i>	Да	Да	Нет
<i>Gardnerella vaginalis</i>	Да	Нет	Да
<i>Atopobium vaginae</i>	Да	Нет	Да
<i>Fusobacterium spp.</i>	Да	Нет	Да
<i>Sneathia spp.</i>	Да	Нет	Да

рует, то преобладание *L. iners* в составе микробиоты повышает шансы тяжёлой CIN и РШМ^{43,44}. *L. gasseri* была ассоциирована с повышением вероятности риска ПВИ, но в то же время способствовала элиминации ВПЧ. Очевидно, что роль лактобацилл в вышеуказанных процессах должна стать предметом внимательного изучения.

Заслуживает внимания и роль **гарднерелл** в составе цервикагинального «онкобиома». Опубликованные в 2020 году итоги клинического исследования показали, что ассоциация этих микроорганизмов с CIN и прогрессирование неопластических изменений до CIN II+ могут быть опосредованы ростом разнообразия микрофлоры. Исследователи сделали вывод, что это открывает широкие возможности для терапевтических манипуляций в отношении микробиоты влагалища, позволяющих избежать CIN II+⁴⁵.

Родовое название бактерии *Atopobium vaginae* происходит от древнегреческих слов, означающих **«странное живое существо»**. Действительно, она была описана относительно недавно (в 1992 году) и менее изучена, чем классически ассоциированная с БВ *G. vaginalis*. Впрочем, *A. vaginae* редко обнаруживают в отсутствие гарднерелл — «странная жизнь» предпочитает биоплёнки последних⁴⁶.

Эти анаэробы **успешно «сотрудничают»** в расщеплении защитной слизи, агрегии на эпителии и обеспечении себя питательными веществами. Исследование, проведённое в Санкт-Петербурге (n=318), выявило ДНК *G. vaginalis* и *A. vaginae* у 93 и 83% пациенток с БВ соответственно. И хотя оба микроорганизма с высокой частотой встречали также у женщин с нормальной микрофлорой влагалища (в 52 и 38% наблюдений соответственно), при БВ их концентрация была значительно выше⁴⁷.

A. vaginae негативно влияет на **защитную функцию эпителия, нарушает рост эукариотических клеток**, индуцирует апоптоз В-лимфоцитов, ингибирует хемотаксис и предохраняет «соседей» от действия противомикробных препаратов. Эта бактерия предположительно отвечает за воспалительные реакции на поздних стадиях БВ, индуцируя локальную продукцию цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α) и β-дефензина^{48,49}.

Вышперечисленные свойства делают гарднереллу и атопобиум **«главными подозреваемыми»** не только в патогенезе БВ, но и при расследовании обстоятельств **цервикального канцерогенеза**. Так, в итальянском исследовании (2020) микробиоты женщин с CIN II и CIN III во втором случае частота встречаемости *G. vaginalis*

и *A. vaginae* были значимо выше (75% vs 63% и 52% vs 29% соответственно)⁵⁰. Присутствие биоплёнок само по себе ассоциировано с носительством ВПЧ, в том числе высокого риска, и наличием атипичных клеток в цитологических мазках⁵¹.

Между Сциллой и Харибдой

Поскольку вагиниты и дисбиозы потенциально могут способствовать развитию **СП и даже РШМ**, восстановление микробиоценоза целесообразно не только в целях борьбы с воспалением и дискомфортом, но и в качестве меры **предупреждения поражений шейки матки**, в том числе злокачественных. Основные цели терапии — **устранение облигатных** и снижение количества условных патогенов, **восстановление нормального pH** и **повышение количества лактобацилл**, продуцирующих перекись водорода. Конечно, эффективность лечения во многом зависит от того, удалось ли правильно диагностировать проблему, выявить возбудителей заболевания и подобрать этиотропную терапию.

К сожалению, даже современные методы позволяют **идентифицировать лишь часть бактерий**, причём меньшую. По разным данным, в 7—72% этиология воспалительного процесса в гениталиях так и остаётся неясной⁵². При этом в России исследование методом **ПЦР в режиме реального времени** (один из наиболее эффективных инструментов для диагностики генитальных инфекций) пациентки чаще всего вынуждены оплачивать самостоятельно, что снижает его доступность.

Антибактериальная терапия существенно **сокращает бактериальную населённость** вагинального эпителия, и даже если остаточные концентрации условно-патогенных анаэробов персистируют, господствующее положение во влагалище начинают занимать лактобациллы. Тем не менее после антибиотикотерапии нередко превалируют не самые «честные» представители — *L. iners*, занимающие промежуточное положение между условно-патогенной и нормальной вагинальной микрофлорой⁵³.

Лечение БВ и смешанных инфекций также связано с определёнными сложностями, особенно при **рецидивирующем течении**. Перед клиницистами стоит задача не только обезвредить причину заболевания, но и предотвратить повторные эпизоды. С этой целью активно применяют **двухэтапные схемы лечения**, включающие антибактериальные/противогрибковые средства и пробиотик. Однако препаратам далеко не всегда удаётся попасть точно в цель, а учитывая растущую **антибиотикорезистентность** и высокую вероятность смешанной этиологии заболевания, очевидна необходимость средств, эффективных в этих условиях⁵⁴.

Выход из этой ситуации многие специалисты видят в **антисептиках**, активных в отношении широкого спектра аэробных и анаэробных микроорганизмов, а также некоторых грибов. У женщин с БВ специалисты смогли оценить шесть активных агентов: деквалиния хлорид (ДХ), бензидамин, хлоргексидин, полигексаметилен бигуанид, повидон-йод и перекись водорода. В литературе можно встретить лишь единичные публикации о микробной устойчивости к этим препаратам, зато большинство авторов сообщают о **безопасности** их терапевтических дозировок как для слизистых оболочек, так и для всего организма.

В частности, ДХ (зарегистрирован в РФ под торговым названием «Флуомизин») обладает высокой антимикробной активностью в отношении практически всех вагинальных патогенов. Он ингибирует рост *C. vaginalis*, активен в отношении *A. vaginae* и эффективен в разрушении биоплёнок⁵⁵.

ПРОПОЛОТЬ СОРНЯКИ И ВЫСАДИТЬ РАССАДУ ТЕРАПИЯ СМЕШАННОГО ВУЛЬВОВАГИНИТА КОМБИНАЦИЕЙ МЕСТНОГО АНТИСЕПТИКА И ЗУБИОТИКА — РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ *



Число
участниц: **97**



Возраст: **18–45 лет**

Критерий включения

Одновременное подтверждение
бактериального вагиноза и кан-
дидозного вульвовагинита

Критерий исключения

Инфекции, передавае-
мые половым путём

Лечение



Деквалиния хлорид (препарат
«Флуомизин») в вагинальных
таблетках по 10 мг 1 раз
в день курсом 6 дней



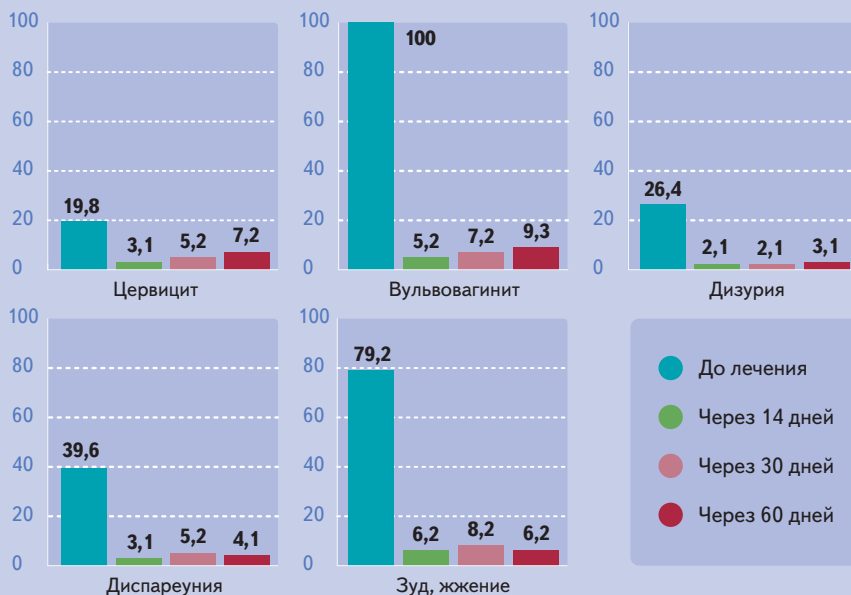
Далее — лактобактерии
с эстриолом (препарат
«Гинофлор Э») курсом 6 дней



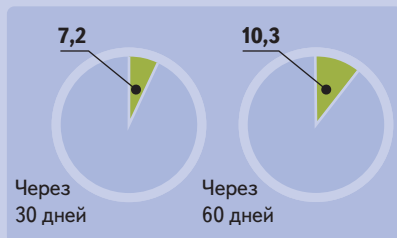
МИКРОБНЫЙ СОСТАВ ВЛАГАЛИЩА, %



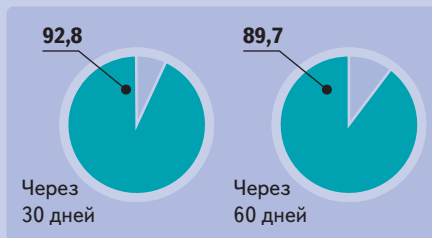
ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ**, %



ЧАСТОТА РЕЦИДИВОВ, %



КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ, %



ВЫВОД:

Расчёт на **широкое противомикробное действие** деквалиния хлорида был абсолютно верным: колонии вагинальных патогенов оказались изрядно прорежены («прополка»), а симптомы бактериального вагиноза и кандидозного вульвовагинита исчезли уже **через 2 нед после начала терапии**. Реституция лактобактерий «усилиями» эубиотика («высадка рассады») обеспечила длительный безрецидивный период.

* Боровиков И.О., Куценко И.И., Рубина Э.Р. и др. Клинический опыт лечения смешанных форм вагинального дисбиоза на фоне хронического вульвовагинального кандидоза // Главный врач Юга России. — 2019. — №2 (66).

** У некоторых пациенток регистрировали сочетание симптомов.

Антимикробная активность широкого спектра действия и незначительная системная абсорбция — ключевые свойства «Флуомизина», которые позволили эффективно использовать его в лечении **большинства инфекций** влагалища⁵⁶. Некоторые авторы считают, что ДХ может быть предпочтительнее повторения курсов антибактериальной терапии при частых рецидивах БВ — в этой ситуации высок риск резистентности условных патогенов к традиционной терапии метронидазолом^{55,57}. Устойчивость к этому препарату описана и для атопобиума, и для гарднереллы — последняя даже способна «перенацелить» свою систему защиты от бактериофагов CRISPR/Cas на восстановление повреждённой метронидазолом ДНК⁵⁸.

Борьба с **рецидивирующими нарушениями** микробиоты влагалища приобретает особое значение в **период гестации**, а при наличии у пациенток ВПЧ-инфекции устранение дисбиотических состояний может иметь и **онкопротективный эффект**.

[Основные цели терапии вагинозов и вагинитов — устранение облигатных и снижение количества условных патогенов, восстановление нормального pH и повышение количества молочнокислых палочек, активно продуцирующих перекись водорода.]



Именно поэтому несомненный практический интерес представляют опубликованные в 2018 году результаты российского клинического исследования, в которое были включены 86 беременных с **дисбиозом влагалища** и носительством ВПЧ⁵⁹.

Для **местного лечения** дисбиоза в первой группе ($n=47$) использовали антибиотик клиндамицин (7 сут), во второй ($n=39$) — сочетание ДХ и комбинации эстриол + ацидофильные лактобациллы (6 сут). В обоих случаях терапия была ассоциирована со **значимым улучшением** цервикальной **цитологической картины** — её нормальные параметры до и после терапии наблюдали в первой группе у 58,9 и 87,2% женщин соответственно ($p=0,02$), во второй — у 40,3 и 85,1% соответственно ($p=0$).

Основой для этого служила успешная **ликвидация дисбиотических нарушений** в обеих группах. Тем не менее через 3 мес в первой группе была отмечена значительно более высокая **частота рецидивов** — 38,5 по сравнению с 14,9% во второй (ОР 2,58; 95% ДИ 1,17–5,69; $p=0,025$).

Таким образом, **двухэтапная схема лечения** с использованием ДХ и комбинации эстроген + эубиотик обеспечила **двукратное снижение** частоты рецидивов дисбиоза по сравнению с монотерапией антибиотиком. Отметим, что восстановление нормальной микрофлоры способствовало исчезновению воспалительной реакции шейки матки и **редукции эпителиальных изменений ASCUS** у 100% пациенток.

«Манипуляция» типами вагинальных сообществ у здоровых женщин не входит в компетенцию акушеров-гинекологов — лечить варианты нормы, даже потенциально опасные, оснований нет. Впрочем, есть данные о положительном эффекте диеты, богатой овощами и морепродуктами, на состав вагинальной микрофлоры — это может предупредить дисбиоз и его потенциальные неблагоприятные последствия.



Состав микробиома ассоциирован с прогрессированием злокачественных заболеваний во многих тканях — исследователи уже активно используют термин «**онкобиом**», стараясь выявить сопряжённые с бактериями и вирусами **молекулярные механизмы канцерогенеза**⁶⁰. Не стали исключением и дисбиотические изменения во влагалище — они, независимо от иных факторов риска, ассоциированы с **цервикальными новообразованиями**.

Таким образом, поддержание или восстановление нормоценоза влагалища — потенциальный инструмент в борьбе с **новообразованиями органов репродуктивной системы**. В ближайшие годы нас ждёт множество открытий при изучении вагинальной микрофлоры — однако первые и, вероятно, самые важные шаги уже сделаны. **SP**

Литература

1. Champer M., Wong A.M., Champer J. et al. The role of the vaginal microbiome in gynaecological cancer // *VJOG*. — 2018. — Vol. 125. — № 3. — P. 309–315. [PMID: 28278350]
2. Гинекология: Учебник / Под ред. В.Е. Радзинского, А.М. Фукса. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 1000 с.
3. Гинекология: Практикум / Под ред. В.Е. Радзинского. — 1-е изд. — М.: РУДН, 2003. — 577 с.
4. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки: Клинические рекомендации. — URL: <https://spnavigators.ru/document/0b7576fa-4a31-4cd8-8035-38e23e0aa7ff>.
5. Zhang X., Bai J., Yuan C. et al. Bioinformatics analysis and identification of potential genes related to pathogenesis of cervical intraepithelial neoplasia // *J. Cancer*. — 2020. — Vol. 11. — № 8. — P. 2150–2157. [PMID: 32127942]
6. Wang Z., Wang J., Fan J. et al. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in Chinese women: Large study in Jiexiu, Shanxi province, China // *J. Cancer*. — 2017. — Vol. 8. — № 6. — P. 924–932. [PMID: 28529603]
7. Roura E., Travier N., Waterboer T. et al. The influence of hormonal factors on the risk of developing cervical cancer and pre-cancer: Results from the EPIC cohort // *PLoS One*. — 2016. — Vol. 11. — № 1. — P. e0147029. [PMID: 26808155]
8. Dyndar O.A., Nykoniuk T.R., Neimark O.S. et al. Risk factors of pre-cancer cervical diseases in women of reproductive age // *MSU*. — 2020. — Vol. 16. — № 1. — P. 17–21.
9. Prevention of infection after gynecologic procedures: ACOG practice bulletin № 195 / American college of obstetricians and gynecologists et al. // *Obstet. Gynecol.* — 2018. — Vol. 131. — № 6. — P. e172–e189. [PMID: 29794678]
10. Ravel J., Gajer P., Abdo Z. et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2011. — Vol. 108. — Suppl. 1. — P. 4680–4687. [PMID: 20534435]
11. Бриль Ю.А., Раевская О.А. «Бозоны Хиггса» цервикальной неоплазии // *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. — 2019. — № 3. — С. 74–81.
12. Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer / Cancer genome atlas research network; Albert Einstein college of medicine; Analytical biological services et al. // *Nature*. — 2017. — Vol. 543. — P. 378–384. [PMID: 28112728]
13. France M.T., Ma B., Gajer P. et al. VALENCIA: A nearest centroid classification method for vaginal microbial communities based on composition // *Microbiome*. — 2020. — Vol. 8. — № 1. — P. 166. [PMID: 33228810]
14. Lauer E., Helming C., Kandler O. Heterogeneity of the species *Lactobacillus acidophilus* (Moro) Hansen and Moquot as revealed by biochemical characteristics and DNA-DNA hybridization // *Zentralbl. Bakteriell. Mikrobiol. Hyg. 1. Abt. Orig. C*. — 1980. — Vol. 1. — № 2. — P. 150–168.
15. Kullen M.J., Sanosky-Dawes R.B., Crowell D.C., Klaenhammer T.R. Use of the DNA sequence of variable regions of the 16S rRNA gene for rapid and accurate identification of bacteria in the *Lactobacillus acidophilus* complex // *J. Appl. Microbiol.* — 2000. — Vol. 89. — № 3. — P. 511–516. [PMID: 11021584]
16. Holm J.B., France M.T., Ma B. et al. Comparative metagenome-assembled genome analysis of «*Candidatus Lachnocurva vaginae*», formerly known as bacterial vaginosis-associated bacterium-1 (BVAB1) // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* — 2020. — Vol. 10. — P. 117. [PMID: 32296647]
17. Brooks J.P., Buck G.A., Chen G. et al. Changes in vaginal community state types reflect major shifts in the microbiome // *Microb. Ecol. Health Dis.* — 2017. — Vol. 28. — № 1. — P. 1303265. [PMID: 28572753]
18. Song S.D., Acharya K.D., Zhu J.E. et al. Daily vaginal microbiota fluctuations associated with natural hormonal cycle, contraceptives, diet, and exercise // *mSphere*. — 2020. — Vol. 5. — № 4. [PMID: 32641429]
19. Chaban B., Links M.G., Jayaprakash T.P. et al. Characterization of the vaginal microbiota of healthy Canadian women through the menstrual cycle // *Microbiome*. — 2014. — Vol. 2. — P. 23. [PMID: 25053998]
20. Galdiero M.R., Marone G., Mantovani A. Cancer inflammation and cytokines // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* — 2018. — Vol. 10. — № 8. — P. a028662. [PMID: 28778871]
21. Yang T.K., Chung C.J., Chung S.D. et al. Risk of endometrial cancer in women with pelvic inflammatory disease: A nationwide population-based retrospective cohort study // *Medicine (Baltimore)*. — 2015. — Vol. 94. — P. e1278. [PMID: 26313769]
22. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. — М., 2019. — 56 с.
23. Brewster W.R., Ko E.M., Keku T.O. An evaluation of the microbiota of the upper genital tract of women with benign changes and epithelial ovarian cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2016. — Vol. 34. — № 15. — P. 5568.
24. Walther-Antônio M.R.S., Chen J., Multinu F. et al. Potential contribution of the uterine microbiome in the development of endometrial cancer // *Genome Med.* — 2016. — Vol. 8. — № 1. — P. 122. [PMID: 27884207]
25. Bradley F., Birse K., Hasselrot K. et al. The vaginal microbiome amplifies sex hormone-associated cyclic changes in cervicovaginal inflam-

- mation and epithelial barrier disruption // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2018. — Vol. 80. — № 1. — P. e12863. [PMID: 29709092]
26. Nahui Palomino R.A., Vanpouille C., Laghi L. et al. Extracellular vesicles from symbiotic vaginal lactobacilli inhibit HIV-1 infection of human tissues // *Nat. Commun.* — 2019. — Vol. 10. — № 1. — P. 5656. [PMID: 31827089]
27. Vitali D., Wessels J.M., Kaushic C. Role of sex hormones and the vaginal microbiome in susceptibility and mucosal immunity to HIV-1 in the female genital tract // *AIDS Res. Ther.* — 2017. — Vol. 14. — № 1. — P. 39. [PMID: 28893284]
28. Wessels J.M., Felker A.M., Dupont H.A., Kaushic C. The relationship between sex hormones, the vaginal microbiome and immunity in HIV-1 susceptibility in women // *Dis. Model. Mech.* — 2018. — Vol. 11. — № 9. [PMID: 30154116]
29. Dupont H.A., Lam J., Woods M.W. et al. Hormonal influence on HIV-1 transmission in the female genital tract: New insights from systems biology // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2018. — Vol. 80. — № 2. — P. e13019. [PMID: 30014538]
30. Łaniewski P., Cui H., Roe D.J. et al. Features of the cervicovaginal microenvironment drive cancer biomarker signatures in patients across cervical carcinogenesis // *Sci. Rep.* — 2019. — Vol. 9. — № 1. — P. 7333. [PMID: 31089160]
31. Liang Y., Chen M., Qin L. et al. A meta-analysis of the relationship between vaginal microecology, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia // *Infect. Agent Cancer.* — 2019. — Vol. 14. — P. 29. [PMID: 31673281]
32. Brusselaers N., Shrestha S., van de Wijgert J., Verstraelen H. Vaginal dysbiosis and the risk of human papillomavirus and cervical cancer: Systematic review and meta-analysis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2019. — Vol. 221. — № 1. — P. 9–18. [PMID: 30550767]
33. Norenhaag J., Du J., Olovsson M. et al. The vaginal microbiota, human papillomavirus and cervical dysplasia: A systematic review and network meta-analysis // *BJOG.* — 2020. — Vol. 127. — № 2. — P. 171–180. [PMID: 31237400]
34. Cheng L., Norenhaag J., Hu Y.O.O. et al. Vaginal microbiota and human papillomavirus infection among young Swedish women // *NPJ Biofilms Microbiomes.* — 2020. — Vol. 6. — № 1. — P. 39. [PMID: 33046723]
35. Wei Z.T., Chen H.L., Wang C.F. et al. Depiction of vaginal microbiota in women with high-risk human papillomavirus infection // *Front. Public Health.* — 2021. — Vol. 8. — P. 587298. [PMID: 33490017]
36. Torcia M.G. Interplay among vaginal microbiome, immune response and sexually transmitted viral infections // *Int. J. Mol. Sci.* — 2019. — Vol. 20. — № 2. [PMID: 30641869]
37. Tuominen H., Rautava S., Syrjänen S. et al. HPV infection and bacterial microbiota in the placenta, uterine cervix and oral mucosa // *Sci. Rep.* — 2018. — Vol. 8. — № 1. — P. 9787. [PMID: 29955075]
38. Borgogna J.C., Shardell M.D., Santori E.K. et al. The vaginal metabolome and microbiota of cervical HPV-positive and HPV-negative women: A cross-sectional analysis // *BJOG.* — 2020. — Vol. 127. — № 2. — P. 182–192. [PMID: 31749298]
39. Kwasniewski W., Wolun-Cholewa M., Kotarski J. et al. Microbiota dysbiosis is associated with HPV-induced cervical carcinogenesis // *Oncol. Lett.* — 2018. — Vol. 16. — № 6. — P. 7035–7047. [PMID: 30546437]
40. Di Paola M., Sani C., Clemente A.M. et al. Characterization of cervico-vaginal microbiota in women developing persistent high-risk human Papillomavirus infection // *Sci. Rep.* — 2017. — Vol. 7. — № 1. — P. 10200. [PMID: 28860468]
41. Campisciano G., Gheit T., De Seta F. et al. Oncogenic virome benefits from the different vaginal microbiome-immune axes // *Microorganisms.* — 2019. — Vol. 7. — № 10. [PMID: 31581600]
42. Wang H., Ma Y., Li R. et al. Associations of cervicovaginal lactobacilli with high-risk human papillomavirus infection, cervical intraepithelial neoplasia, and cancer: A systematic review and meta-analysis // *J. Infect. Dis.* — 2019. — Vol. 220. — № 8. — P. 1243–1254. [PMID: 31242505]
43. Oh H.Y., Kim B.S., Seo S.S. et al. The association of uterine cervical microbiota with an increased risk for cervical intraepithelial neoplasia in Korea // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2015. — Vol. 21. — № 7. — P. 674.e1–674.e9. [PMID: 25752224]
44. Piyathilake C.J., Ollberding N.J., Kumar R. et al. Cervical microbiota associated with higher grade cervical intraepithelial neoplasia in women infected with high-risk human papillomaviruses // *Cancer Prev. Res. (Phila.).* — 2016. — Vol. 9. — № 5. — P. 357–366. [PMID: 26935422]
45. Usyk M., Zolnik C.P., Castle P.E. et al. Cervicovaginal microbiome and natural history of HPV in a longitudinal study // *PLoS Pathog.* — 2020. — Vol. 16. — № 3. — P. e1008376. [PMID: 32214382]
46. Castro J., Rosca A.S., Cools P. et al. *Gardnerella vaginalis* enhances atropobium vaginae viability in an in vitro model // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* — 2020. — Vol. 10. — P. 83. [PMID: 32195197]
47. Савичева А.М., Шипицына Е.В., Хуснутдинова Т.А. и др. Преступный дуэт. Частота выявления *Gardnerella vaginalis* и *Atropobium vaginae* у женщин с выделениями из влагалища и их связь с бактериальным вагинозом // *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак.* — 2016. — № 3 (32). — С. 119–126.
48. Muzny C.A., Taylor C.M., Swords W.E. et al. An updated conceptual model on the pathogenesis of bacterial vaginosis // *J. Infect. Dis.* — 2019. — Vol. 220. — № 9. — P. 1399–1405. [PMID: 31369673]

49. Jung H.S., Ehlers M.M., Lombaard H. et al. Etiology of bacterial vaginosis and polymicrobial biofilm formation // *Crit. Rev. Microbiol.*— 2017.— Vol. 43.— № 6.— P. 651–667. [PMID: 28358585]
50. Caselli E., D'Accolti M., Santi E. et al. Vaginal microbiota and cytokine microenvironment in HPV clearance/persistence in women surgically treated for cervical intraepithelial neoplasia: An observational prospective study // *Front. Cell. Infect. Microbiol.*— 2020.— Vol. 10.— P. 540900. [PMID: 33251154]
51. Donmez H.G., Sahal G., Akgor U. et al. The relationship between the presence of HPV infection and biofilm formation in cervicovaginal smears // *Infection.*— 2020.— Vol. 48.— № 5.— P. 735–740. [PMID: 32623704]
52. Савичева А.М., Роговская С.И., Бриль Ю.А. Эра антисептиков: своевременно как никогда. Терапия смешанных вагинальных инфекций: как попасть в несколько целей сразу: Информационный бюллетень.— М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2020.— 16 с.
53. Подзолкова Н.М. Результаты российского многоцентрового исследования эффективности различных терапевтических схем при рецидивирующих вульвовагинальных инфекциях (БИОС 2) // *Status Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак.*— 2014.— Т. 3.— № 20.— С. 38–47.
54. Клиническая фармакология. Акушерство. Гинекология. Бесплодный брак / Под ред. В.Е. Радзинского, Р.Н. Аляутдина.— М.: ГЭО-ТАР-Медиа, 2016.— 672 с.
55. Mendling W., Palmeira-de-Oliveira A., Bibler S., Prasauskas V. An update on the role of atropobium vaginae in bacterial vaginosis: what to consider when choosing a treatment? A mini review // *Arch. Gynecol. Obstet.*— 2019.— Vol. 300.— № 1.— P. 1–6. [PMID: 30953190]
56. Mendling W., Weissenbacher E.R., Gerber S. et al. Use of locally delivered dequalinium chloride in the treatment of vaginal infections: A review // *Arch. Gynecol. Obstet.*— 2016.— Vol. 293.— № 3.— P. 469–484. [PMID: 26506926]
57. Hay P. Bacterial vaginosis // *F1000Res.*— 2017.— Vol. 6.— P. 1761. [PMID: 29043070]
58. Deng Z.L., Gottschick C., Bhuju S. et al. Metatranscriptome analysis of the vaginal microbiota reveals potential mechanisms for protection against metronidazole in bacterial vaginosis // *mSphere.*— 2018.— Vol. 3.— № 3. [PMID: 29875146]
59. Бебнева Т.Н., Дикке Г.Б. Коррекция рецидивирующих нарушений биоценоза влагалища у беременных, инфицированных вирусом папилломы человека // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.*— 2018.— Т. 6.— № 3.— С. 38–46.
60. Astudillo-de la Vega H., Alonso-Luna O., Ali-Pérez J. et al. Oncobiome at the forefront of a novel molecular mechanism to understand the microbiome and cancer // *Adv. Exp. Med. Biol.*— 2019.— Vol. 1168.— P. 147–156. [PMID: 31713170]

Научно-практическое издание

Роговская Светлана Ивановна, **Бибнева** Тамара Николаевна, **Москвичёва** Виктория Сергеевна

МИКРОБИОТА ВЛАГАЛИЩА И ЦЕРВИКАЛЬНЫЕ НЕОПЛАЗИИ

Участие микрофлоры в канцерогенезе шейки матки

Информационный бюллетень

Под редакцией **В.Е. Радзинского**

Медицинский директор: Светлана Александровна Маклецова

Креативный директор: Виталий Кристал

Редакционный директор: Ольга Анатольевна Раевская

Заместитель редакционного директора:

Хильда Юрьевна Симоновская

Научный эксперт: Сергей Александрович Дьяконов

Аппарат ответственного секретаря редакции: Надежда Васильева,

Мария Кириченко, Ольга Еремеева

Руководитель группы дизайна: Латип Латипов

Препресс-директор: Нелли Демкова

Выпускающий редактор: Варвара Лосева

Вёрстка: Дмитрий Амплеев

Корректоры: Ника Кушнаренко, Эльнара Фридовская

Подписано в печать 09.04.2021. Бумага мелованная. Печать офсетная.

Формат 60×90/16. Усл. печ. л. 1,4. Тираж 15 500 экз.

Ответственность за содержание рекламы и публикаций

«На правах рекламы» несут рекламодатели.

ООО «Медиабюро Статус презенс».

105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1.

Бизнес-центр «Платформа», подъезд 9, этаж 3. Тел.: +7 (499) 346 3902.

Е-mail: info@praesens.ru, сайт: praesens.ru.

Группа ВКонтакте: vk.com/praesens.

Группа в Фейсбуке: facebook.com/stpraesens.

Профиль в Инстаграме: instagram.com/statuspraesens.

Отпечатано в типографии ООО «МИНИН»

603104, г. Нижний Новгород, ул. Краснозвёздная, д. 7А, оф. 3.



9 785907 218352

Навстречу
чистоте!

Повторяя
природу



- Широкий спектр антимикробной активности
- Разрешен к применению в период беременности и лактации
- Короткий курс лечения – 6 дней



- Микродоза эстриола + 100 млн жизнеспособных лактобактерий + пребиотик*
- Штамм лактобактерий, доминирующих в норме во влагалище здоровой женщины
- Восстановление микрофлоры после применения антибиотиков, противомикробных препаратов



ГЕДЕОН РИХТЕР

Здоровье — наша миссия

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА» г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д.8. Тел.: +7 (495) 987-18-80 e-mail: GRFarma@g-richter.ru

Представительство ОАО «Гедон Рихтер» (Венгрия) г. Москва

г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д.8. Тел.: +7 (495) 987-15-55 e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru * лактоза моногидрат «Мединова АГ», Швейцария для ОАО «Гедон Рихтер»

Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО
ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ И ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Реклама