

ОБМЕН ОПЫТОМ

© Т.Н. Бебнева, Г.Б. Дикке, 2018

Т.Н. БЕБНЕВА¹, Г.Б. ДИККЕ²**ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ
НИЗКОЙ СТЕПЕНИ РИСКА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ВПЧ
И НАРУШЕНИЯМИ БИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА**¹Российский университет дружбы народов, Москва, Россия²Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева, Санкт-Петербург, Россия

Установлена связь между интраэпителиальными поражениями шейки матки и нарушениями биоценоза влагалища у беременных женщин с ВПЧ–инфекцией и определена тактика ведения пациенток. У ВПЧ–положительных беременных женщин имеет место высокая частота дисбиоза влагалища (38,7%), который характеризуется у большинства из них смешанной инфекцией (65%) преимущественно анаэробно–аэробной (44,1%). Наличие ВПЧ высокого канцерогенного риска у беременных женщин ассоциировано с бактериальным вагинозом, сочетанным дисбиозом, их рецидивами и с частотой ASC–US и LSIL на фоне воспалительной реакции. Восстановление нормальной микрофлоры способствует исчезновению воспалительной реакции и редукции ASC–US. Частота LSIL не изменяется под влиянием терапии дисбиоза при наблюдении на протяжении 3 месяцев.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки низкой степени риска, дисбиоз, бактериальный вагиноз, аэробный вагинит, вульвовагинальный кандидоз, лактобактерии, клондамицин/бутоконазол.

Вклад авторов. Бебнева Т.Н.: формулировка идеи обзора литературы, критический пересмотр первой версии статьи на предмет ее интеллектуального содержания, одобрение окончательной версии статьи перед публикацией. Дикке Г.Б.: поиск литературных источников и их анализ, написание первой версии статьи и ее редактирование после рецензирования, одобрение окончательной версии статьи перед ее подачей для публикации.

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов, подтверждают, что они не имеют ни финансовой, ни личной заинтересованности, и гарантируют, что статья является оригинальной работой авторов. Все авторы, перечисленные на титульном листе, внесли значительный вклад в эту работу, прочитали рукопись, подтвердили ее достоверность и легитимность данных и их интерпретации, и соглашаются с его представлением в журнал «Акушерство и гинекология». Это исследование не было представлено для публикации и не опубликовано полностью или частично в другом издании.

Финансирование. Публикация статьи в журнале «Акушерство и гинекология» поддерживается размещением рекламного модуля АО «Акрхин», Россия (<http://www.akrkhin.ru/>).

Для цитирования: Бебнева Т.Н., Дикке Г.Б.
Интраэпителиальные поражения шейки матки низкой степени риска у беременных женщин с впч и нарушениями биоценоза влагалища.
Акушерство и гинекология. 2018; 11:
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.11>.

T.N. BEBNEVA¹, G.B. DIKKE²**LOW-GRADE INTRAEPITHELIAL CERVICAL LESIONS
IN PREGNANT WOMEN WITH HPV AND VAGINAL BIOTIC DISORDERS**¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia²F.I. Inozemtsev Academy of Medical Education, Saint Petersburg, Russia

The authors have established a relationship between intraepithelial cervical lesions and vaginal biocenotic disorders in pregnant women with human papillomavirus (HPV) infection and determined their management tactics. The HPV–positive pregnant women have a high incidence of vaginal dysbiosis (38.7%) that is, in most of them, characterized by co–infection (65%), mainly by anaerobic and aerobic infections (44.1%). High–rate HPV in the pregnant women is associated with bacterial vaginosis, mixed dysbiosis, and their recurrences and with the frequency of atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) and low–grade squamous intraepithelial lesions (LSIL) in the presence of an inflammatory response. Restoring the normal microflora contributes to the disappearance of the inflammatory response and to the reduction of ASCUS. Therapy for dysbiosis does not change the rate of LSIL at 3–month follow–up.

Keywords: *human papilloma virus, low-risk squamous intraepithelial cervical lesions, dysbiosis, bacterial vaginosis, aerobic vaginitis, vulvovaginal candidiasis, lactobacilli, clindamycin/butoconazole.*

Author contributions. Bebneva T.N. has stated the idea of a literature review, provided a critical revision of the first version of the article for its intellectual content, and approved the final version of the article before its publication. G.B. Dikke has sought for and analyzed literature sources, written and edited the first article version after reviewing, and approved the final version of the article before its submission for publication.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests, confirm that they have no financial or personal interest, and guarantee that the article is the original work of the authors. All the authors listed on the title page have made a substantial contribution to this work, have read the manuscript, confirmed its authenticity and legitimacy of the data and their interpretation, and agree with its submission to the journal "Akusherstvo i Ginekologiya" (Obstetrics and Gynecology). This study has not been submitted for publication or published in whole or in part in another publication.

Financing. The publication of the article in the journal "Akusherstvo i Ginekologiya" is supported by the placement of the advertising module of JSC "Akrikhin", Russia (<http://www.akrikhin.ru/>).

For citations: Bebneva T.N., Dikke G.B. Low-grade intraepithelial cervical lesions in pregnant women with HPV and vaginal biocenotic disorders. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2018; (11): (in Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.11>.

Эпидемиология ВПЧ–инфекции и цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN) у беременных женщин

Инфицированность ВПЧ у беременных женщин варьирует от 13,4% (скрининговое обследование) [1] генотипов, and vertical transmission characteristics of human papillomavirus (HPV до 16,8% (мета–анализ 28 исследований, 13 640 женщин) и выше по сравнению с небеременными – 12,3% [2] (по другим данным – 25,0% против 13,0% соответственно [3], и достигает 60–65% [4]. Мета–анализ показал повышенный риск заражения ВПЧ среди беременных женщин с суммарным коэффициентом шанса (ОШ) 1,42 при 95% доверительном интервале (ДИ): 1, 25–1,61 [2].

У беременных женщин наиболее часто выявляется 16 тип вирусов [1–3]. Нами также обнаружен преимущественно 16 тип ВПЧ у беременных женщин (30,8%) [5]. Наблюдается элиминация вируса 16 типа у 9,5% беременных женщин в послеродовом периоде, других типов ВПЧ – у 52,2%, регресс цитологических аномалий наблюдается у 32,5% пациенток после родов [6].

Среди беременных женщин, инфицированных ВПЧ, 73,9% не имеют интраэпителиальных поражений шейки матки [3].

У беременных с ВПЧ, по сравнению с ВПЧ–отрицательными женщинами, имеется наличие плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени риска (low grade squamous intraepithelial lesion – LSIL) у 17 и 7% соответственно, высокой степени риска (high grade squamous intraepithelial lesion – HSIL) – только у ВПЧ–инфицированных – 5% и воспалительной реакции – у 29 и 26% соответственно [7]. В другом исследовании частота аномальных мазков была существенно выше – в среднем 37% суммарно по трем триместрам, но в два раза ниже по сравнению с небеременными (74%) [6]. Xavier–Junior J.C. с соавт. не выявили различия в частоте CIN у беременных и небеременных женщин ($n=1\ 336\ 180$) с ОШ=0,90 при 95% ДИ: 0,66–1,23 [8].

Nobbenhuis M.A.E. с соавт. не обнаружили никакой разницы в частоте прогрессирования CIN при наблюдении за беременными и небеременными женщинами с ВПЧ высокого онкогенного риска (ВПЧ ВКР),

предполагая, что обе группы подвергаются аналогичным рискам в течение 1,5 лет [6].

Изменения шейки матки, связанные с беременностью, не влияют на частоту поражений клеток плоского эпителия с атипией неясного значения (atypical squamous cells undertermined significance – ASC–US) и LSIL/HSIL, и беременность не способствует их прогрессированию [9]. Усиление тяжести CIN связано с увеличением разнообразия микробиоты и уменьшением числа *Lactobacillus spp.* [10].

Эпидемиология нарушений биоценоза влагалища у беременных женщин с ВПЧ–инфекцией

Керо К. с соавт. обнаружили, что у ВПЧ–положительных женщин было значительно больше лейкоцитов в мазках по Папаниколау, чем у ВПЧ–отрицательных [11].

Mitra A. с соавт. выявили, что нарушения биоценоза влагалища встречаются при наличии LSIL у 20% пациенток, HSIL – у 27%, раке in situ – у 40%, а при отсутствии изменений на шейке матки – всего у 10% [12].

В проведенном нами исследовании, опубликованном ранее, из 682 обследованных пациенток с ВПЧ у 38,7% был выявлен дисбиоз влагалища [5]. Большинство из них имели в прошлом ИППП (59,0%) и неспецифические инфекции (79,5%). Рецидивирующее течение последних в анамнезе чаще отмечали пациентки с БВ в сочетании с аэробным вагинитом (АВ) (23,1%) по сравнению с изолированным БВ (15,4%) или при БВ с кандидозным вульвовагинитом (КВВ) (11,5%) [5].

Расчет ОШ, выполненный в мета–анализе (12 исследований; 6 372 женщины), показал положительную связь между БВ и ВПЧ (1,43; 95% ДИ: 1,11–1,84) [13]. В литературе указывается, что общая распространенность БВ у беременных женщин составляет 32% [13]. Установлено, что БВ значительно связан с присутствием ВПЧ (ОШ=2,15; 95% ДИ: 1,13–4,08; $p=0,024$) [11].

Распространенность АВ и его частота среди беременных женщин недостаточно изучены. Zodzika J. с соавт. выявили АВ у 10% беременных женщин при рН выше 4,7, обнаруженном при скрининговом

исследовании [14] против 25% — среди небеременных, обследованных при аналогичных условиях [15]. Структура аэробных патогенов, связанных с вагинитом у женщин репродуктивной возрастной группы (15–45 лет), представлена *Enterococcus faecalis* (32,3%), *Escherichia coli* (25,8%), *Staphylococcus aureus* (19,4%) и β -гемолитическими стрептококками (9,7%) [16].

Распространенность КВВ у беременных существенно выше, чем среди небеременных женщин и достигает 60,8%. КВВ встречается в два раза чаще при наличии БВ по сравнению с теми, у кого БВ не обнаружен [17]. В программах цитологического скрининга рака шейки матки *Candida spp.* обнаружены у 6,7% [18]. У женщин без ВПЧ с нормальными цитологическими мазками грибы обнаруживаются у 0,8% из них, у ВПЧ-позитивных — увеличивается до 57,8–88,6% [19].

Влияние нарушений биоценоза влагалища на интраэпителиальные поражения шейки матки у беременных женщин с ВПЧ

При наличии БВ частота CIN или рака шейки матки выше, чем без него (36,7 против 7,8% и 3,7 против 0,7% соответственно $p < 0,001$) [20].

В присутствии грибковой инфекции риск развития цервикальной неоплазии не выше по сравнению с ее отсутствием [21, 22]. У женщин с наличием ВПЧ и LSIL, грибы встречаются реже по сравнению с ВПЧ-неинфицированными (5,3% против 8,2% ($p = 0,058$)) в отличие от БВ (23,7% против 6,6%, $p < 0,0001$) [23]. Ghosh I. с соавт. при анализе обзора литературы не обнаружили корреляции между ВПЧ-инфекцией и КВВ [21]. Ассоциация КВВ с CIN не имеет причинно-следственной связи и обусловлена воспалительными эффектами (ОШ=4,22; 95% ДИ: 3,39–5,26) [22, 24].

Высказываются утверждения, что *Candida albicans* увеличивает риск канцерогенеза и метастазов посредством производства канцерогенных побочных продуктов, инициирования воспаления, индукции ответа Th17 и молекулярной мимикрии [25].

Kone E.S. с соавт. установлена связь между CIN1, ВПЧ и ко-инфекциями у небеременных женщин: КВВ обнаружен у 57,8%, БВ — у 23%, смешанная флора — у 8%. Среди них 19% имели CIN, в т.ч. CIN1 — 9% [20].

Инфицированность анаэробными микроорганизмами в сочетании с аэробными и грибами у ВПЧ-положительных беременных женщин не известна. Среди обследованных нами 682 беременных женщин с ВПЧ у 38,7% был дисбиоз влагалища. Его рецидивирующее течение во время настоящей беременности отмечено у 48,1%. В структуре рецидивирующего дисбиоза влагалища БВ обнаружен у 34,7% пациенток, БВ в сочетании с АВ — у 44,1%, БВ с ВВК — у 18,1%, БВ, АВ и ВВК — у 3,2%. Суммарная частота смешанных инфекций составила 65,4% [5].

Микроскопия мазков влагалищного секрета показала, что для АВ у беременных было характерно отсутствие базальных и парабазальных клеток [5]. На эту же особенность обращают внимание Donders G.G. с соавт. и объясняют это высоким содержанием эстрогенов у беременных женщин [15]. У боль-

шинства женщин отсутствуют *Lactobacillus spp.*, что оказывает влияние на состав микрофлоры влагалища и может быть самым важным предиктором в последующем развитии БВ и АВ, что в свою очередь способствует персистенции ВПЧ [26], [27].

Связь CIN и рецидивов дисбиоза, ассоциированного с БВ, у беременных женщин с наличием ВПЧ

Цервикальные интраэпителиальные изменения были обнаружены у каждой четвертой беременной женщины с ВПЧ (25,2%) среди 127 обследованных нами пациенток с рецидивирующим дисбиозом влагалища, при этом ASC-US встречались с частотой 12,6%, LSIL — 11,8%, HSIL — 0,8% [5]. Особенности эпителия, обозначаемые ASC-US, свидетельствуют о реактивных изменениях в клетках шейки матки и косвенно — о воспалительной реакции (вызванной аэробной, в том числе — в сочетании с анаэробной инфекцией и/или грибами).

Другими авторами также выявлено, что присутствие БВ статистически значимо при обнаружении ВПЧ ВКР [13], [27]. Отмечается, что БВ является предиктором персистенции ВПЧ и изменений эпителия шейки матки [28].

Возможно, это связано с нарушениями местного иммунного ответа тканей на фоне анаэробной инфекции. Это предположение подтверждается работой Ovestad I.T. с соавт., которые при многофакторном анализе показали, что высокое соотношение CD8 (+) / CD25 (+) в строме, высокая эпителиальная экспрессия pRb и p53 имели независимое значение для прогнозирования регрессии CIN [29].

Интересные результаты представили недавно Sodhani P. с соавт. Они отметили, что риск обнаружения CIN был в два раза выше у женщин с БВ, при котором в мазках обнаруживались преимущественно *Gardnerella vaginalis* («чистый» БВ) (ОШ=2,79; 95% ДИ: 2,47–3,14) по сравнению с теми, где выявлялась и другая условно-патогенная микрофлора (ОШ=1,38; 95% ДИ: 1,20–1,58; $p < 0,001$) [30].

Образцы микробиомов, определяемые малочисленностью *L. crispatus* и имеющие преимущественно *A. vaginae* — с одной стороны и *L. iners* и *G. vaginalis* соответственно — с другой, были связаны с почти 6-кратным увеличением риска LSIL/HSIL (ОШ=5,80; 95% ДИ: 1,73–19,4), и, таким образом, авторы определили эти микробиомы как «рискованные». Риск LSIL/HSIL у таких женщин был значительно выше по сравнению с ВПЧ-отрицательными и низким микробиологическим риском (ОШ=34,1; 95% ДИ: 4,95–284,5) [31].

Те же авторы [30], [31] обсуждают несколько гипотез, которые ранее были предложены для объяснения роли БВ в персистенции ВПЧ-инфекции и канцерогенезе шейки матки. Было высказано предположение, что более высокий вагинальный pH может привести к длительной метаплазии плоского эпителия и продлить период уязвимости зоны трансформации к ВПЧ ВКР. Кроме того, летучие амины, высвобождаемые БВ-ассоциированными анаэробами, могут образовывать нитрозамины, которые являются канцерогенными, способными образовывать соединения с ДНК. Альтернативной гипоте-

зой является изменение профиля воспалительных цитокинов, которое способствует развитию предраковых поражений шейки матки. Сопутствующим фактором является отсутствие лактобактерий, продуцирующих перекись водорода (H_2O_2). Генерация H_2O_2 –хлорноватистой кислоты является естественным противоопухолевым иммунным механизмом влагалищной среды. Отсутствие этого механизма может привести к сохранению трансформированных клеток с последующей прогрессией атипии в более тяжелую форму.

Palma E. с соавт. считают, что «ключом» к решению проблемы ВПЧ и CIN является восстановление эубиоза влагалища. Так, ими обнаружено, что применение пробиотиков, содержащих *Lactobacillus rhamnosus* в течение продолжительного времени (6 мес) в два раза чаще приводит к снижению поражений шейки матки по данным ПАП–мазка по сравнению с пробиотиками, содержащими другие виды *Lactobacillus* spp., коротким курсом (3 мес) – 79,4% против 37,5% соответственно ($p=0,041$) и элиминации ВПЧ – 31,2% против 11,6% соответственно ($p=0,044$) [32].

Ведение беременных женщин с LSIL

Ведение беременных женщин с LSIL в настоящее время сугубо выжидательное, поскольку изменения шейки матки, связанные с беременностью, не влияют на частоту ASC–US и LSIL/HSIL [8] и беременность не способствует прогрессированию интраэпителиальных поражений [9], что подтверждается и нашими исследованиями [5]. Большинство гистологически верифицированных случаев LSIL у небеременных регрессирует спонтанно и менее 1% приводит к инвазивной карциноме [33]. Поэтому при обнаружении LSIL во время беременности рекомендуется проведение кольпоскопии и при отсутствии признаков HSIL проводится обследование после родов [34].

При наличии сопутствующих инфекций нижнего отдела полового тракта их лечение показано в соответствии с клиническими рекомендациями.

В предыдущем исследовании нами было отмечено, что санация влагалища рекомендуемыми (клиндамицин) или альтернативными средствами (комбинация деквалиния хлорида с лиофилизатом кислотофильных бактерий с микродозой эстриола 0,03 мг) позволяет восстановить биоценоз влагалища у 82,1, и 91,5% пациенток соответственно (разница статистически незначима) с меньшей частотой рецидивов через 3 мес при использовании в схеме лечения пробиотика (38,5 и 14,9% соответственно; $p=0,025$) [35].

Динамика показателей цитологических мазков шейки матки в результате лечения дисбиоза в нашем исследовании была представлена следующим образом. ASC–US и LSIL перед началом лечения был обнаружен у одинакового количества женщин – 11,4% и 10,2% соответственно, HSIL – 1,1%, воспалительная реакция в мазке – у 28,4%. После лечения и через 3 мес после него ASC–US оставался у 3,4% и 1,1% соответственно, частота LSIL и HSIL не изменились, частота воспаления уменьшилась до

1,1% и 2,2% соответственно [27]. Исчезновение воспалительной реакции сопровождалось редукцией эпителиальных изменений ASC–US у 100% пациенток и количество нормальных цитологических результатов возросло с 48,9% до 86,4% ($p=0,006$). Изменения шейки матки LSIL не имели динамики ни после лечения, ни через 3 мес, и количество пациенток с такими изменениями оставалось стабильным – 10,2% [35].

Выбор лекарственных средств (ЛС) для лечения инфекций у беременных женщин

Выбор лекарственных средств (ЛС) для лечения инфекций у беременных женщин рекомендуется с учетом всего возможного спектра инфектов (напомним, что 65% пациенток имеют смешанную инфекцию), с доказанной эффективностью (не менее 95%), не подавляющие лактобактерии (предпочтительно) и входящие в национальные руководства [36]. При беременности важным критерием выбора ЛС является клинически подтвержденные данные об отсутствии тератогенного потенциала (класс безопасности по FDA – А или В). В настоящее время уделяется большое внимание комплаентности, путем выбора ЛС на модифицированной основе короткого курса или однократного применения [36].

Действующими клиническими рекомендациями не предусмотрены курсы лечения препаратами, отвечающими этим требованиям в полном объеме. Поэтому выбор комбинированных ЛС, в состав которых входят рекомендуемые средства, может оказаться хорошей альтернативой (метронидазол/миконазол, нистатин/нифурател, клиндамицин/бутоконазол).

Метронидазол обладает высокой клинической эффективностью в отношении БВ сопоставимой с клиндамицином (80–90%; ОР=1,01; 95% ДИ: 0,69–1,46), однако рецидивы при применении обоих препаратов достигают 30–50% в течение 6–12 мес [37, 38]. Однако следует отметить, что согласно последним данным к метронидазолу нечувствителен *Atopobium vaginae*, который часто является причиной рецидивов. В случае выявления в мазке больших количеств *Atopobium vaginae*, применение метронидазола может быть неоправданным. Метронидазол не рекомендован для применения в I триместре беременности, во II–III – с осторожностью (проходит через плаценту; категория действия на плод по FDA – В).

Donders G. с соавт. отмечают низкую приемлемость метронидазола для лечения АВ по сравнению с клиндамицином, учитывая необходимость использования антимикробного средства более широкого спектра, который оказывает действие на грамположительные кокки, кишечную палочку и другие микроорганизмы энтерограммы [15]. В рекомендациях IUSTI от 2018 года в качестве средства выбора для терапии неосложненного аэробного вагинита и бактериального вагиноза указан клиндамицин в виде вагинального крема. Обусловлено это тем, что клиндамицин активен как в отношении *Staphylococcus* и *Streptococcus*, являющихся

частыми возбудителями аэробных вагинитов, так и анаэробов, традиционно выявляемых при бактериальном вагинозе.

Комбинация нифурателя и нистатина была проведена в 28 испытаниях на 4519 пациентах (в т.ч. — 38 беременных) [39]. После одного цикла лечения о хороших клинических результатах сообщалось у 60–100% пациентов, после второго — у 85–100% и о наличии рецидивов в течение 1 мес — только у 2,6% [39]. Нифуратель покрывает спектр микроорганизмов энтерограммы и грибов, но не действует на анаэробную флору. Исследований при АВ не проводилось, он не входит в клинические рекомендации.

Рекомендовать препарат, содержащий клиндамицин и бутаконазол (клиндацин Б пролонг), в период беременности (во II или III триместрах) и лактации возможно в том случае, если потенциальная польза для матери превышает риск для плода или ребенка. Адекватных контролируемых исследований по применению препарата при беременности не проводилось (как и в случае с другими противомикробными ЛС). В исследованиях на животных при введении клиндамицина под кожу или внутрь каких-либо отрицательных влияний на плод не обнаружено, за исключением случаев приема препарата в дозах, токсичных для матери. При применении его во II или III триместрах беременности врожденные аномалии плода не отмечались (категория действия на плод по FDA — В). Следует отметить, что в США и Европейских странах применение клиндамицина и бутаконазола разрешено официальными инструкциями со 2 триместра без дополнительных ограничений (например, препараты Cleocin (2% клиндамицин, вагинальный крем), США, Гупо-Мук (2% бутаконазол вагинальный крем), Бельгия, Голландия, Нидерланды). В качестве основной терапии проявлений кандидозного вульвовагинита у беременных FDA рекомендованы исключительно топические азолы.

Клиническая эффективность препарата клиндацин Б пролонг при лечении БВ в сочетании с КВВ у женщин репродуктивного возраста вне беременности составила 93,3% [40], процент рецидивов в течение 6 мес наблюдения — только 10,2% [41].

Гидрофильная кремовая основа с биоадгезивными свойствами препарата клиндацин Б пролонг обеспечивает ему гелеобразную консистенцию при температуре 35–40° С, и активные вещества находятся во влагалище в течение 3 дней, что обеспечивает его высокую комплаентность и клиническую эффективность [40], [41].

Также для лечения смешанных инфекций нижнего отдела полового тракта возможно применение антисептиков (повидон-йод, хлоргексидин, деквалиния хлорид) [42–44]. Повидон-йод разрешен к применению в первом триместре, хлоргексидин и деквалиния хлорид — во время всего периода беременности. По данным систематического обзора все перечисленные ЛС имеют схожие результаты клинической эффективности: 73–90%, 84–93% и 70–90% соответственно, через 4 недели — 68%, 56% соответственно (для деквалиния хлорида — нет данных) при имеющихся различиях в объеме

доказательной базы (данные основанные на 6, 2 и 1 рандомизированных клинических исследованиях соответственно) [45]. Ограниченные данные показывают, что антисептики имеют равную эффективность при лечении БВ по сравнению с лечением клиндамицином или метронидазолом при краткосрочном наблюдении [45].

В то же время, зарубежный опыт применения антисептиков крайне ограничен, так как широкого распространения для терапии вагинальных инфекций в европейских странах и США они не получили.

Применение кислот (молочной, аскорбиновой) и пробиотиков перспективно, но требует дальнейшего изучения [46].

Заключение

Таким образом, у ВПЧ-положительных беременных женщин имеет место высокий риск дисбиоза влагалища, характеризующийся у большинства из них (65%) инфицированием условно-патогенными микроорганизмами в различных сочетаниях, преимущественно анаэробно-аэробными.

Наличие ВПЧ ВКР у беременных женщин ассоциировано с БВ, его рецидивами, сочетанным дисбиозом, ИППП в анамнезе и с частотой ASC-US и LSIL на фоне воспалительной реакции, вызванной дисбиозом. Влияние АВ на частоту CIN дискуSSIONно, КВВ — не выявлено.

Учитывая высокую частоту выявления сочетания бактериального вагиноза, аэробного вагинита, кандидозного вульвовагинита, а также имеющихся международных и российских рекомендаций, препаратом выбора для эмпирической терапии беременных во 2 и 3 триместре может быть комбинированный препарат клиндамицин/бутаконазол в виде вагинального крема (клиндацин Б пролонг) в пролонгированной форме с курсом терапии 3 дня.

Устранение дисбиоза влагалища и восстановление нормальной микрофлоры способствует исчезновению воспалительной реакции и редукции эпителиальных изменений ASC-US. Частота LSIL не изменяется под влиянием терапии дисбиоза при наблюдении на протяжении 3 месяцев.

Литература/References

1. Hong Y., Li S.Q., Hu Y.L., Wang Z.Q. Survey of human papillomavirus types and their vertical transmission in pregnant women. *BMC Infect. Dis.* 2013; 13: 109. doi: 10.1186/1471-2334-13-109.
2. Liu P., Xu L., Sun Y., Wang Z. The prevalence and risk of human papillomavirus infection in pregnant women. *Epidemiol. Infect.* 2014; 142(8): 1567–78. doi: 10.1017/S0950268814000636.
3. Salcedo M.M., Damin A.P., Agnes G., Pessini S.A., Beitone P.E., Alexandre C.O. et al. Prevalence of human papillomavirus infection in pregnant versus non-pregnant women in Brazil. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2015; 292(6): 1273–8. doi: 10.1007/s00404-015-3752-8.
4. Domža G., Gudlevičienė Z., Didžiapetrienė J., Valuckas K.P., Kazbarienė B., Drašutienė G. Human papillomavirus infection in pregnant women. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2011; 284(5): 1105–12. doi: 10.1007/s00404-010-1787-4.
5. Бабнева Т.Н., Дукке Г.Б. Рецидивирующие нарушения биоценоза влагалища, ассоциированные с бактериальным вагинозом, у беременных женщин

- с ВПЧ-инфекцией. *Акушерство и гинекология*. 2018; 9: 52–8. [Bebneva TN, Dikke G.B. Recurrent vaginal disbiosis associated with bacterial vaginosis in pregnant women with HPV infection. *Obstetrics and gynecology / Akusherstvo i ginekologiya*. 2018; 9: 52–58. (in Russian)].
6. *Cubo–Abert M., Centeno–Mediavilla C., Franco–Zabala P., Merced–Vázquez C., Castellví J., García A.* et al. Risk factors for progression or persistence of squamous intraepithelial lesions diagnosed during pregnancy. *J. Low. Genit. Tract Dis*. 2012; 16(1): 34–8. doi: 10.1097/LGT.0b013e31822e83cf.
 7. *Бибнева Т.Н.* Цитологические и кольпоскопические особенности шейки матки у беременных с персистирующей папилломавирусной инфекцией. *Доктор.Ру*. 2015; Приложение 2: 10–3. [Bebneva T.N. Cytological and colposcopic features of the cervix in pregnant women with persistent papillomavirus infection. *Doktor.ru. Gynecology and Endocrinology / Doktor.ru. Ginekologiya i endokrinologiya*. 2015; 2(12): 10–13. (in Russian)].
 8. *Xavier–Júnior J.C., Dufloth R.M., do Vale D.B., Tavares T.A., Zeferino L.C.* High–grade squamous intraepithelial lesions in pregnant and non–pregnant women. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2014; 175: 103–6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.01.018.
 9. *Origoni M., Salvatore S., Perino A., Cucinella G., Candiani M.* Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) in pregnancy: the state of the art. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2014; 18(6): 851–60.
 10. *Mitra A., Mac Intyre D.A., Lee Y.S., Smith A., Marchesi J.R., Lehne B.* et al. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. *Sci. Rep*. 2015; 5: 16865. doi: 10.1038/srep16865. Available at: <https://www.nature.com/articles/srep16865>
 11. *Kero K., Rautava J., Syrjänen K., Grenman S., Syrjänen S.* Association of asymptomatic bacterial vaginosis with persistence of female genital human papillomavirus infection. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*. 2017; 36(11): 2215–19. doi: 10.1007/s10096–017–3048–y.
 12. *Mitra A., MacIntyre D., Lee Y., Smith A., Marchesi J., Lehne B.* et al. Characterisation of the vaginal microbiome in cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet*. 2016; 387(Special Issue): S75. doi: 10.1016/S0140–6736(16)00462–1.
 13. *Gillet E., Meys J.F., Verstraelen H., Bosire C., De Sutter P., Temmerman M., Broeck D.V.* Bacterial vaginosis is associated with uterine cervical human papillomavirus infection: a meta–analysis. *BMC Infect. Dis*. 2011; 11: 10. doi: 10.1186/1471–2334–11–10.
 14. *Zodzika J., Jermakowa I., Rezeberga D., Vasina O., Vedmedovska N., Donders G.G.* Factors related to elevated vaginal pH in the first trimester of pregnancy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 2011; 90: 41–6. doi: 10.1111/j.1600–0412.2010.01011.x.
 15. *Donders G., Bellen G., Rezeberga D.* Aerobic vaginitis in pregnancy. *BJOG*. 2011; 118(10): 1163–70. doi: 10.1111/j.1471–0528.2011.03020.x.
 16. *Sangeetha K.T., Saroj Golia, Vasudha C.L.* A study of aerobic bacterial pathogens associated with vaginitis in reproductive age group women (15–45 years) and their sensitivity pattern. *Int. J. Res. Med. Sci*. 2015; 3(9): 2268–73. doi: 10.18203/2320–6012.ijrms20150615.
 17. *Rathod S.D., Klausner J.D., Krupp K., Reingold A.L., Madhivanan P.* Epidemiologic features of vulvovaginal candidiasis among reproductive–age women in India. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol*. 2012; 2012: ID 859071. doi: 10.1155/2012/859071.
 18. *Kalantari N., Ghaffari S., Bayani M.* Trichomonas, Candida and Gardnerella in cervical smears of Iranian women for cancer screening. *N. Am. J. Med. Sci*. 2014; 6(1): 25–9. doi: 10.4103/1947–2714.125861.
 19. *Kone E.S., Balili A.D., Paparisto P.D., Ceka X.R., Petrela E.D.* Vaginal infections of Albanian women infected with HPV and their impact in intraepithelial cervical lesions evidenced by Pap test. *J. Cytol*. 2017; 34(1): 16–21. doi: 10.4103/0970–9371.197592.
 20. *Lu H., Jiang P.C., Zhang X.D., Hou W.J., Wei Z.H., Lu J.Q.* et al. Characteristics of bacterial vaginosis infection in cervical lesions with high risk human papillomavirus infection. *Int. J. Clin. Exp. Med*. 2015; 8(11): 21080–8.
 21. *Ghosh I., Mandal R., Kundu P., Biswas J.* Association of genital infections other than human papillomavirus with pre–invasive and invasive cervical neoplasia. *J. Clin. Diagn. Res*. 2016; 10(2): XE01–6. doi: 10.7860/JCDR/2016/15305.7173.
 22. *Tao L., Han L., Li X., Gao Q., Pan L., Wu L.* et al. Prevalence and risk factors for cervical neoplasia: a cervical cancer screening program in Beijing. *BMC Public Health*. 2014; 14: 1185. doi: 10.1186/1471–2458–14–1185.
 23. *Kiseki H., Tsukahara Y., Tajima N., Tanaka A., Horimoto A., Hashimura N.* Influence of co–infection complicated with human papillomavirus on cervical intraepithelial neoplasia development in patients with atypical squamous cells of undetermined significance. *J. Infect. Chemother*. 2017; 23(12): 814–9. doi: 10.1016/j.jiac.2017.08.008.
 24. *Rodriguez–Cerqueira C., Sanchez–Blanco E., Alba A.* Evaluation of association between vaginal infections and high–risk human papillomavirus types in female sex workers in Spain. *ISRN Obstet. Gynecol*. 2012; 2012: 240190. doi: 10.5402/2012/240190.
 25. *Ramirez–García A., Rementería A., Aguirre–Urizar J.M., Moragues M.D., Antoran A., Pellon A.* et al. Candida albicans and cancer: Can this yeast induce cancer development or progression? *Crit. Rev. Microbiol*. 2016; 42(2): 181–93. doi: 10.3109/1040841X.2014.913004.
 26. *Di Paola M., Sani C., Clemente A.M., Iossa A., Perissi E., Castronovo G.* et al. Characterization of cervico–vaginal microbiota in women developing persistent high–risk human papillomavirus infection. *Sci. Rep*. 2017; 7(1): 10200. doi: 10.1038/s41598–017–09842–6.
 27. *Guo Y.L., You K., Qiao J., Zhao Y.M., Geng L.* Bacterial vaginosis is conducive to the persistence of HPV infection. *Int. J. STD AIDS*. 2012; 23(8): 581–4. doi: 10.1258/ijsa.2012.011342.
 28. *Mongelós P., Mendoza L.P., Rodríguez–Riveros I., Castro A., Gimenez G., Araujo P.* et al. Distribution of human papillomavirus (HPV) genotypes and bacterial vaginosis presence in cervical samples from Paraguayan indigenous. *Int. J. Infect. Dis*. 2015; 39: 44–9. doi: 10.1016/j.ijid.2015.08.007.
 29. *Ovestad I.T., Gudlaugsson E., Skaland I., Malpica A., Munk A.C., Janssen E.A., Baak J.P.* The impact of epithelial biomarkers, local immune response and human papillomavirus genotype in the regression of cervical intraepithelial neoplasia grades 2–3. *J. Clin. Pathol*. 2011; 64(4): 303–7. doi: 10.1136/jcp.2010.083626.
 30. *Sodhani P., Gupta S., Gupta R., Mehrotra R.* Bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia: is there an association or is co–existence incidental? *Asian Pac. J. Cancer Prev*. 2017; 18(5): 1289–92. doi: 10.22034/APJCP.2017.18.5.1289.
 31. *Oh H.Y., Kim B.S., Seo S.S., Kong J.S., Lee J.K., Park S.Y.* et al. The association of uterine cervical microbiota with an increased risk for cervical intraepithelial neoplasia in Korea. *Clin. Microbiol. Infect*. 2015; 21(7): 674. e1–9. doi: 10.1016/j.cmi.2015.02.026.
 32. *Palma E., Recine N., Domenici L., Giorgini M., Pierangeli A., Panici P.B.* Long–term Lactobacillus rhamnosus BMX 54 application to restore a balanced vaginal ecosystem: a promising solution against HPV–infection. *BMC Infect. Dis*. 2018; 18: 13. doi: 10.1186/s12879–017–2938–z.
 33. *Роговская С.И., Теребнева Л.И.* Клинические аспекты плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени. *Акушерство и гинекология*. 2013; 2: 136–43. [Rogovskaya S.I., Terebneva L.I. Clinical aspects of squamous intraepithelial lesions of low degree. *Obstetrics and Gynecology / Akusherstvo i ginekologiya*. 2013; 2: 136–43 (in Russian)].
 34. *Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е.*, ред. *Акушерство. Национальное руководство*. 2–е изд. М.: ГЭОТАР–Медиа; 2015. 1080с. [Obstetrics. National leadership. Ed.: G.M. Savelieva, G.T. Sukhikh, V.N. Serov, V.E. Radzinsky. 2–nd ed. Moscow: GEOTAR–Media; 2015. 1080 p. (in Russian)].
 35. *Бибнева Т.Н., Дикке Г.Б.* Коррекция рецидивирующих нарушений биоценоза влагалища у беременных, инфицированных вирусом папилломы человека. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2018; 3: 38–46. [Bebneva TN, Dikke G.B. Correction of recurrent vaginal biocenosis disorders in pregnant women infected with human papillomavirus. *Obstetrics and gynecology: news, opinions, training / Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obucheniye*. 2018; 6 (3): 38–46 (in Russian)].
 36. World Health Organization. WHO guidelines for the treatment of Chlamydia trachomatis. Geneva: World Health Organization; 2016. 47p.

37. Bradshaw C.S., Sobel J.D. Current treatment of bacterial vaginosis –limitations and need for innovation. *J. Infect. Dis.* 2016; 214(Suppl. 1): S14–20. doi: 10.1093/infdis/jiw159.
38. Sherrard J., Donders G., White D., Jensen J.S. European (IUSTI/WHO) guideline on the management of vaginal discharge. 2011. 23p. Available at: <http://www.iusti.org/>
39. Бальмер Дж.А. и Группа мультицентрового исследования (Мультицентровое Европейское исследование) Макмирор комплекс в лечении вульвовагинитов, вызванных смешанной грибковой, бактериальной и трихомонадной инфекцией. *Провизор.* 2001; 19: 32–3. [Balmer J.A. and a multicenter study group. The combination of nifuratel and nystatin (Macmiore complex) in the treatment of vulvovaginitis caused by mixed fungal, bacterial and trichomonas infection. *Medical and social problems of the family.* 2012; 3–4 (17): el. version. URL: http://www.mif-ua.com/archive/article_print/34220. (in Russian)].
40. Захарова Т.В., Волков В.Г. Опыт лечения бактериального вагиноза, ассоциированного с кандидозным вульвовагинитом. *Акушерство и гинекология.* 2016; 11: 131–5. doi: 10.18565/aig.2016.11.131–5. [Zakharova TV, Volkov VG. Experience in the treatment of bacterial vaginosis, associated with candidal vulvovaginitis. *Obstetrics and Gynecology / Akusherstvo i ginekologiya.* 2016; 11: 131–5. DOI: 10.18565/aig.2016.11.131–5. (in Russian)].
41. Сергиенко Г.С., Тазина Т.В., Жучков М.В. Возможности вагинального крема, содержащего клиндамицин и бутаконазол, в уменьшении риска рецидива урогенитального кандидоза у коморбидных пациенток с бактериальным вагинозом. *Гинекология.* 2018; 20(1): 68–70. [Sergienko GS, Tazina TV, Zhuchkov MV. The possibilities of vaginal cream containing clindamycin and butoconazole in reducing the risk of recurrence of urogenital candidiasis in comorbid patients with bacterial vaginosis. *Gynecology / Ginekologiya.* 2018; 01: 68–70. (in Russian)].
42. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., Тускаев К.С. Актуальность применения повидон–йода в практике акушера–гинеколога. *РМЖ. Мать и дитя.* 2014; 22(1): 50–3. [Tikhomirov AL, Sarsania SI, Tuskayev KS. The relevance of the use of povidone–iodine in the practice of an obstetrician–gynecologist. *RMJ. Mother and child.* 2014; 1: 50–54. (in Russian)].
43. Додова Е.Г., Аполихина И.А., Горбунова Е.А., Бородина Е.А. Комплексное лечение воспалительных заболеваний нижних отделов генитального тракта у женщин. *Акушерство и гинекология.* 2015; 6: 129–35. [Dodova YeG, Apolikhina IA, Gorbunova YeA, Borodina YeA. Complex treatment of inflammatory diseases of the lower genital tract in women. *Obstetrics and gynecology / Akusherstvo i ginekologiya.* 2015; 6: 129–35. (in Russian)].
44. Mendling W, Weissenbacher E.R., Gerber S., Prasauskas V., Grob P. Use of locally delivered dequalinium chloride in the treatment of vaginal infections: a review. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2016; 293(3): 469–84. doi: 10.1007/s00404–015–3914–8.
45. Verstraelen H., Verhelst R., Roelens K., Temmerman M. Antiseptics and disinfectants for the treatment of bacterial vaginosis: a systematic review. *BMC Infect. Dis.* 2012; 12: 148. doi: 10.1186/1471–2334–12–148.
46. Homayouni A., Bastani P., Ziyadi S., Mohammad–Alizadeh–Charandabi S., Ghalibaf M., Mortazavian A.M., Mehrabany E.V. Effects of probiotics on the recurrence of bacterial vaginosis: a review. *J. Low. Genit. Tract Dis.* 2014; 18(1): 79–86. doi: 10.1097/LGT.0b013e31829156ec.

Поступила 07.09.2018

Принята в печать 21.09.2018

Received 07.09.2018

Accepted 21.09.2018

Сведения об авторах:

Бибнева Тамара Николаевна, к.м.н, доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников, Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский Университет дружбы народов Минобрнауки»; врач ФГБУ НМИЦЭ Минздрава России.

117198, г. Москва, ул. Миклухо–Маклая, д. 21, корп. 3. Тел.: +7 916 518 19 64. E-mail: bebn@mail.ru. Авторский профиль: ORCID.org 0000–0001–9524–8962.

Дикке Галина Борисовна, д.м.н, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины, ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева», Санкт–Петербург.

190013, Санкт–Петербург, Московский пр., д. 22, литер М, тел.: 8 (812) 334–76–50. E-mail: galadikke@yandex.ru. Авторский профиль: ORCID.org 0000–0001–9524–8962.

About the authors:

Bebneva, Tamara N., Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Faculty of Advanced Training for Medical Professionals of the Medical Institute of the Russian State University of People's Friendship of the Ministry of Education and Science; the doctor of the NMISE of the Ministry of Health of Russia.

117198, Moscow, ul. Miklukho–Maklaya, 21, building. 3. Phone: +7 916 518 19 64. E-mail: bebn@mail.ru. ORCID.org 0000–0001–9524–8962.

Dikke, Galina B., doctor of medical sciences, associate professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course of reproductive medicine, Private Educational Institution "Academy of Medical Education named F.I. Inozemtsev", St. Petersburg.

190013, St. Petersburg, Moscow Ave, 22, letter M, tel.: 8 (812) 334–76–50. E-mail: galadikke@yandex.ru. ORCID.org 0000–0001–9524–8962.