

На правах рукописи

Чечко Светлана Михайловна

**КЛИНИКО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОЛОГИИ ШЕЙКИ МАТКИ,
АССОЦИИРОВАННОЙ С ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА**

3.1.4 – Акушерство и гинекология

1.5.11 – Микробиология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Самара – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, доцент
Доктор медицинских наук, доцент

Колсанова Анна Владимировна
Лямин Артем Викторович

Официальные оппоненты:

Тапильская Наталья Игоревна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта», заведующий отделом репродуктологии

Ворошилина Екатерина Сергеевна – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой медицинской микробиологии и клинической лабораторной диагностики

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Защита диссертации состоится «___» _____ 2024 года в _____ часов на заседании Диссертационного совета 21.2.061.04 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 «б».

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats/>) ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Автореферат разослан «___» _____ 2024 года

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Жирнов Виталий Александрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Проблема цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) и рака шейки матки (РШМ) не теряет своей актуальности на протяжении многих лет (Пак Р.В., 2019; Шмакова Н.А., Чистякова Г.Н., Кононова И.Н., Ремизова И.И., Гришкина, 2021; Лещева М.Ю., Астапенко Е.Ф., Габбасова Н.В., 2022). Заболеваемость РШМ остается стабильно высокой в течение длительного времени (Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., 2024). Частота встречаемости цервикальной интраэпителиальной неоплазии в разы превышает распространенность РШМ и ежегодно достигает 30 млн новых случаев плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени (LSIL) и 10 млн плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени (HSIL) (Киселев В.И., Муйжнек Е.Л., Ашрафян А.Л., Сухих Г.Т., 2019; Зароченцева Н.В., Джиджихия Л. К., Трищенко О. В., 2022). В 2023 г. заболеваемость РШМ на 100 тысяч населения составила 128,7, выявлено 15 303 новых случая (Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., 2024). В 2021 г. цервикальный рак занимал 1 место в структуре причин онкосмертности среди женщин 25-29 лет (Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., 2022). Данный факт в конечном счете отрицательно влияет на рождаемость, повышение которой является приоритетным направлением в России. Рецидивирование предраковых поражений шейки матки после хирургического лечения варьирует от 5 до 23%, этот высокий показатель так же подтверждает необходимость коррекции тактики ведения женщин с данной патологией (Arbyn M, 2017; Iacobone AD, Radice D, Sandri MT, et al, 2021; Kamio M, Yanazume S, Togami S, et al, 2021).

Известно, что РШМ является результатом воздействия вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР) на эпителиоциты (Bedell SL, Goldstein LS, Goldstein AR, et al, 2020; Короленкова Л. И., Лешкина Г. В., 2022; Ouyouni A. A., 2023). ВПЧ 16 и 18 типов по данным разных авторов вызывают до 82,5% случаев РШМ (Simms KT, Steinberg J, Caruana M, et al, 2019; Ma X, Yang M., 2021; Sivars L, Holzhauser S, Ramqvist T, et al, 2023). Среди сексуально активного населения ВПЧ является самой распространенной инфекцией передаваемой половым путем (Brianti P, De Flammis E, Mercuri SR., 2017; Гизингер О.А., Радзинский В.Е., 2021; Condrat CE, Filip L, Gherghe M, et al, 2021). С целью первичной профилактики с начала XXI века применяется вакцинация против ВПЧ. В странах, с широким охватом населения вакцинацией, уже имеются данные о длительно сохраняющемся иммунном ответе спустя 10 лет и снижении заболеваемости РШМ (Gualano MR, Olivero E, Voglino G, et al, 2019; Simms KT, Steinberg J, Caruana M, et al., 2019; Joshi S, Anantharaman D, Muwonge R, et al, 2023).

Однако, несмотря на инфицирование ВПЧ ВКР онкологический процесс возникает не у всех женщин, а только при наличии определенных условий (В. Р. Гараев, А. Х. Мирзоев, Л. А. Наумова, и др., 2022; Bowden, S. J., Doulgeraki, T., Bouras, E., et al, 2023). Выделяют факторы риска, способствующие возникновению и прогрессированию предраковых поражений шейки матки. Среди триггеров отмечают возраст, курение, инфицирование вирусом иммунодефицита человека, раннее начало половой жизни, частую смену половых партнеров, аутоиммунные заболевания, избыточную массу тела, длительный прием гормональных контрацептивов, нарушение цервико-вагинальной микрофлоры. Данные о наличии влияния и его степени разнятся (Аминодова И. П., Посисеева Л. В., 2017; Блесманович А. Е., Петров Ю. А., Алехина А. Г., 2019; Шмакова Н. А., Чистякова Г. Н., Лаврентьева И. В., и др., 2020; Радзинский В.Е., 2021; J Jones SR, Vidrine DJ, Wetter DW, et al, 2021; Фархан Т., Фахрутдинова Э. Х., 2023). Во многих исследованиях роль возраста, как фактора риска не была подтверждена (Al Sekri, E., Al Musalhi, A., Al Abri, et al., 2021; Plisko O., Zodzika J., Jermakova I., et al, 2021; Xiao, T., Ou, C. Q., Yang, J., et al., 2022]. Однако в некоторых, риск дисплазии шейки матки увеличивался с возрастом (Chaung, K. V., Zheng, Y., Martella, A. T. et al, 2019; Agarossi A, Delli Carpini G, Sopracordevole F et al, 2021). В исследовании Bowden, S. J. и соавт. которое включало 273 377 женщин подтверждается роль курения и частой смены половых партнеров в прогрессировании CIN и возникновении РШМ (Bowden, S. J., Doulgeraki, T., Bouras, E., 2023). Метаанализ 45 исследований проведенный Nagelhout G. и соавт. так же подтверждает роль курения в канцерогенезе (Naghout, G., Ebisch, R. M., Van Der Hel, O., 2021). Однако, Zhang B. и соавт. не нашли связи между курением и РШМ (Zhang B, Zhou AF, Zhu CC, et al, 2013). По данным Короленковой Л.И., если женщина в течение жизни имела 5 и более половых партнеров, риск инфицирования ВПЧ составляет почти 100% (Короленкова Л.И., 2018). В исследовании, проведенном в Японии с участием 3968 женщин, количество партнеров не было статистически значимым в отношении возникновения цервикальных поражений тяжелой степени (Yamaguchi M, Sekine M, Hanley SJB, et al, 2021). Collins S. и соавт. выявили, что у ВПЧ-отрицательных женщин с отсутствием интраэпителиальных поражений по результатам цитологического исследования, курение и количество половых партнеров не были связаны с риском заражения ВПЧ (Collins S, Rollason TP, Young LS, 2010).

С появлением новых методов диагностики микробиома, и как следствие, идентификацией новых микроорганизмов особое внимание в возникновении цервикальных интраэпителиальных поражений высокой степени уделяют роли микробиоты половой системы (Castanheira CP, Sallas ML, Nunes RAL, 2021; Kyrgiou M, Moscicki AB., 2022; Chen R, Peng C, Wang Z, 2024). Нарушение баланса местной микробиоты является причиной персистенции ВПЧ и как следствие ускоренной онкотрансформации эпителия (Кира Е. Ф., Яцышина Д. В.,

Дьяконов С. А., 2020; Usyk M, Zolnik CP, Castle PE, et al, 2020). Требуются исследования биологического разнообразия микроорганизмов и оценка симбиотических микробных сообществ для более глубокого понимания роли микробиоты в развитии цервикальных интраэпителиальных поражений. Коррекция вагинального дисбиоза и выявление ключевых бактерий может стать мишенью для терапевтических вмешательств с целью предотвращения возникновения и прогрессирования цервикальной интраэпителиальной неоплазии. Устранение вышеперечисленных факторов риска, является вторичной профилактикой и будет способствовать снижению распространенности предраковых поражений шейки матки.

Несмотря на большое количество научных работ, посвященных профилактике возникновения и прогрессирования CIN, распространенность РШМ не снижается, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований в этой области.

Цель исследования

Усовершенствовать тактику ведения пациенток репродуктивного возраста, с персистенцией вируса папилломы человека 16 и/или 18 типов, с учетом результатов клинико-анамнестических, кольпоскопических методов исследования и состава цервикальной микробиоты.

Задачи исследования

1. Оценить влияние социально-анамнестических факторов риска и особенностей полового поведения на возникновение цервикальных интраэпителиальных поражений высокой степени злокачественности.
2. Определить особенности кольпоскопической картины у пациенток с персистенцией ВПЧ 16 и/или 18 типов, HSIL и NILM.
3. Проанализировать биологическое разнообразие просветной и тканевой цервикальной микробиоты у пациенток в зависимости от степени интраэпителиальных поражений.
4. Оценить состав симбиотических сообществ просветной и тканевой микробиоты у пациенток с HSIL и NILM.
5. Разработать математическую модель прогнозирования развития HSIL с учетом клинико-анамнестических, кольпоскопических результатов исследования и состава цервикальной микробиоты.
6. Предложить алгоритм динамического наблюдения женщин, с персистенцией ВПЧ 16 и/или 18 типов, NILM и аномальной кольпоскопической картиной с учетом клинико-анамнестических, кольпоскопических результатов исследования и состава цервикальной микробиоты.

Методология и методы исследования

В работе представлены результаты проспективного исследования, которое было проведено на базе Клиник Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарской городской клинической больницы №2 имени Н.А. Семашко» с февраля 2021 по декабрь 2023 года. В исследование было включено 155 женщин, у которых впервые была диагностирована патология шейки матки. Далее с помощью критериев включения, невключения/исключения было отобрано 75 человек, которые были разделены на 2 группы. Основная группа (n=45 человек) включала женщин с цервикальными интраэпителиальными поражениями высокой степени злокачественности по результатам цитологического исследования, группа сравнения (n=30 человек) с отсутствием интраэпителиальной неоплазии шейки матки. Исследование посвящено выявлению значимых клинико-anamнестических, кольпоскопических и микробиологических факторов риска возникновения предраковых поражений шейки матки.

Исследование одобрено Комитетом по биоэтике научных исследований Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №217 от 10.02.2021). Каждый пациент давал свое согласие на проведение медицинского обследования и использование своих личных данных в соответствии с принципами добровольности и информированности.

Степень достоверности, апробация результатов исследования, личное участие автора

Достоверность результатов подтверждается адекватным объемом выборки, наличием основной и группы сравнения, проверенными первичными данными, которые были подвергнуты корректному статистическому анализу с использованием пакетов прикладных программ SPSS Statistics v 27.0 (IBM, США) и StatTech v. 3.1.7 (ООО "Статтех", Россия). При сравнении переменных различия считались статистически значимыми, если уровень значения p был меньше 0,05.

Автор лично участвовал на всех этапах научного исследования, что гарантирует достоверность результатов исследовательской работы.

Результаты исследования были доложены и обсуждены на Аспирантских чтениях-2022: молодые ученые-медицине (Самара, 23 ноября 2022 года), присуждено 1 место в секции акушерство и гинекология; Аспирантских чтениях-2023: молодые ученые-медицине (Самара, 01 ноября 2023 года); VIII Общероссийская конференция: инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии (Москва, 26-28 октября 2023 года); XVII Общероссийский семинар

«Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии (Сочи, 8–11 сентября 2023 года); Первый Всероссийский семинар «Главные вопросы репродуктивно значимых инфекций» (Самара, 29 ноября 2023 года).

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Наличие достоверных факторов риска (табакокурение, высокий индекс массы тела, ранний половой дебют, большое количество половых партнеров, практика незащищенных орогенитальных половых контактов) позволяет сформировать группу пациенток угрожаемых по возникновению тяжелого интраэпителиального поражения среди женщин с персистенцией ВПЧ 16 и/или 18 типов, отсутствием интраэпителиальных поражений по результатам цитологического исследования, аномальной кольпоскопической картиной.

2. Биологическое разнообразие тканевой и просветной микробиоты у пациенток, с персистенцией ВПЧ 16 и/или 18 типов, с HSIL и NILM характеризуется достоверными различиями по выделению *Corynebacterium* spp., *Corynebacterium aurimucosum*, *Streptococcus* spp., *Lactobacillus jensenii*. Симбиотические сообщества в мазке со слизистой оболочки цервикального канала и биоптате шейки матки отличаются для представителей постоянной и добавочной микробиоты, что следует учитывать в дифференциальном прогнозировании риска развития тяжелой цервикальной интраэпителиальной неоплазии.

3. Разработанные математическая модель и алгоритм ведения пациенток, с персистенцией ВПЧ 16 и/или 18 типов, NILM и аномальной кольпоскопической картиной способствуют усовершенствованию врачебной тактики.

Научная новизна исследования

В результате комплексного обследования пациенток с персистенцией ВПЧ 16 и/или 18 типов, NILM по результатам цитологического исследования и аномальной кольпоскопической картиной, усовершенствована тактика ведения, позволяющая осуществить высокоинформативный прогноз развития HSIL, путем проведения этапного диагностического поиска, для своевременного выделения женщин с высоким риском реализации цервикальной интраэпителиальной неоплазии высокой степени злокачественности.

Выявлены достоверные факторы риска развития HSIL: табакокурение, высокий индекс массы тела, ранний половой дебют, большое количество половых партнеров, практика незащищенных орогенитальных половых контактов.

Определены наиболее значимые кольпоскопические признаки у пациенток с HSIL и персистенцией ВПЧ 16 и/или 18 типов.

Впервые выделены составы симбиотических сообществ просветной и тканевой микробиоты.

С целью оптимизации диагностики разработано два новых инструмента для сбора биоптата шейки матки (патент на полезную модель № 213605 и патент на полезную модель № 219430).

Разработан способ прогнозирования цервикальной интраэпителиальной неоплазии высокой степени с учетом значимых признаков: возраст начала половой жизни; количество половых партнеров; незащищенные орогенитальные половые контакты; *Streptococcus* spp. в биоптате шейки матки; ацетобелый плотный ободок вокруг открытых желез (программа для ЭВМ № 2024612513).

Впервые предложен «Способ первичного посева при микробиологическом исследовании у пациенток с патологией шейки матки» для оценки биологического разнообразия (патент на изобретение № 2784053), позволяющий оптимизировать диагностику патологии шейки матки.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость исследовательской работы для акушерства и гинекологии состоит в определении критериев прогнозирования развития HSIL у женщин с персистенцией ВПЧ 16 и/или 18 типов, NILM, аномальной кольпоскопической картиной. Выявлены особенности социально-анамнестического статуса и полового поведения пациенток, влияющие на возникновение HSIL.

Теоретическая значимость исследовательской работы для микробиологии состоит в определении особенностей биологического разнообразия и состава симбиотических сообществ тканевой и просветной микробиоты шейки матки.

Практическая значимость работы в акушерстве и гинекологии состоит в разработке тактики ведения пациенток с персистенцией ВПЧ 16 и/или 18 типов, NILM, аномальной кольпоскопической картиной, основанной на прогностической модели, включающей клиничко-анамнестические, кольпоскопические критерии и состояние цервикальной микробиоты. В определении социально-анамнестических предикторов, особенностей полового поведения пациенток, которые коррелируют с развитием HSIL у женщин с NILM, персистенцией ВПЧ 16 и/или 18 типов, аномальной кольпоскопической картиной. Создана программа для выделения групп риска по развитию HSIL (программа для ЭВМ № 2024612513).

Практическая значимость для микробиологии состоит в учете определяемых в мазке со слизистой оболочки цервикального канала и биоптате шейки матки микроорганизмов, ассоциированных с HSIL: *Corynebacterium* spp., *Corynebacterium aurimucosum*, *Streptococcus* spp., *Lactobacillus jensenii* (патент на изобретение № 2784053)

Впервые с целью оптимизации диагностики разработано два новых инструмента для сбора биоптата шейки матки (патент на полезную модель № 213605 и патент на полезную модель № 219430).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в учебный процесс и используются в научно-исследовательской деятельности кафедры акушерства и гинекологии Института педиатрии; кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой; научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Результаты диссертационной работы используются в практической деятельности клинико-диагностической лаборатории; в гинекологическом отделении Клиник федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Самарской области «Самарской городской поликлиники №1 Промышленного района».

Соответствие диссертации паспорту научных специальностей

Тема работы, материалы и методы, практические рекомендации, выводы и их обсуждения соответствуют паспорту специальности 3.1.4. – акушерство и гинекология: п. 4 – Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний, п.6 – Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных и 1.5.11. – Микробиология: п. 3 – Биологическое разнообразие микроорганизмов, включая разнообразие типов энергетического обмена и источников углерода, п. 13 – Симбиотические микробные сообщества, в том числе микробиота человека и животных.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета

Диссертационная работа выполнена в рамках комплексной темы НИР федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации «Проблемы репродуктивного здоровья женщин в различные возрастные периоды и пути их решения» (№ государственной регистрации АААА-А21-121011990153-5).

Публикации по теме исследования

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 4 в научных изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, включая 3 публикации из журналов, входящих в международные

базы данных, получены 1 патент РФ на изобретение, 2 патента РФ на полезную модель, 1 программа для ЭВМ.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 175 страницах машинописного текста, иллюстрирована 39 таблицами, 42 рисунками. Список литературы включает 199 источников: 83 отечественных и 116 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование было проведено на базе Клиник Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации (главный врач – канд. мед. наук Н.С. Измалков) и Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарской городской клинической больницы №2 имени Н.А. Семашко» (главный врач – Я.З. Резников). Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Далее было сформировано 2 группы на основании результатов цитологического исследования, с учетом критериев включения/невключения/исключения:

1 группа (основная) - пациенты с HSIL по результатам цитологического исследования, подтвержденного гистологическим $n=45$;

2 группа (сравнения) – пациенты с NILM по результатам цитологического исследования, подтвержденного гистологическим, с аномальной кольпоскопической картиной, $n=30$.

Критерии включения в основную и группу сравнения: HSIL по результатам цитологического исследования, подтвержденного гистологическим или NILM по результатам цитологического исследования, подтвержденного гистологическим, при наличии аномальной кольпоскопической картины; возраст 18-49 лет; персистенция ВПЧ 16 и/или 18 типов более 24 месяцев; отсутствие вакцинации против ВПЧ; зона трансформации 1 или 2 типа по результатам кольпоскопии; микроскопическое отделяемое из влагалища соответствует нормоценозу или промежуточному типу; подписанное информированное согласие на проведение исследования.

Критерии не включения: пациенты, получавшие антибиотики в течение 15 дней до взятия проб; пациенты, имевшие половой акт или спринцевание в течение 48 часов до взятия биологического материала.

Критерии исключения: NILM по результатам цитологического исследования при наличии нормальной кольпоскопической картины; ASCUS по результатам цитологического исследования; отсутствие ВПЧ; наличие ВПЧ ВКР отличных от 16 и 18 типа;

На 2 этапе разработан новый способ первичного посева при микробиологическом исследовании у пациенток с патологией шейки матки и два инструмента для его сбора.

Помимо рутинных методов обследования, регламентированных для женщин с патологией шейки матки, выполнялся сбор посева со слизистой оболочки цервикального канала и биоптата шейки матки. Для оптимизации сбора биоптата было разработано два инструмента: гинекологическое зеркало с крепежом для прицельной биопсии (патент на полезную модель № 219440) и конхотом гинекологический с эндовидеоконтролем (патент на полезную модель № 213605). После сбора пробы помещали в жидкую транспортную питательную среду Эймса и доставляли в лабораторию в течение 2 часов в изотермических условиях. Изучение микробиоты биоптата шейки матки проводилось по авторской методике (патент на изобретение № 2784053). В лаборатории материал засеивали на расширенный набор плотных питательных сред. Посевы инкубировали в течение 5 суток в аэробных и анаэробных условиях. Анаэробные условия создавали с использованием газогенерирующих пакетов («ИНКО», Россия). Идентификацию всех морфотипов колоний осуществляли с использованием MALDI-ToF масс-спектрометра («Bruker», Германия) методом прямого нанесения и расширенного нанесения с использованием муравьиной кислоты.

На третьем этапе проводился статистический анализ клинико-анамнестических, кольпоскопических результатов исследования и оценка состояния микробиоты, для выявления факторов риска развития цервикальной интраэпителиальной дисплазии шейки матки высокой степени злокачественности. На основе полученных данных была создана математическая прогностическая модель с ее реализацией в программе для ЭВМ на базе ПК с ОС Windows 7 и выше (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ №2024612513).

На четвертом этапе разработан алгоритм тактики ведения пациенток с NILM, персистенцией ВПЧ 16 и/или 18 типов, аномальной кольпоскопической картиной для выявления группы высокого риска по развитию HSIL.

Результаты исследования

В соответствии с целью нашей работы и установленными задачами был проведен сравнительный анализ между группами с учетом клинико-анамнестических, кольпоскопических и микробиологических результатов исследования. В основной группе медианный возраст составил 36,00 (28,50; 40,50) лет, в группе сравнения средний возраст был 34,40 (6,044) лет. Группы были сопоставимы по наличию соматических и гинекологических заболеваний. Среди сопутствующих заболеваний у пациентов обеих групп чаще всего встречалась патология ЛОР-органов. В основной группе она составила 22,2%, в группе сравнения 26,7%. Среди гинекологических заболеваний в анамнезе у пациентов основной группы наиболее часто встречалась эктопия шейки матки 44,4%, у женщин группы сравнения 33,3%. Не было выявлено статистически значимых различий по уровню образования, условиям труда, употреблению алкоголя, характеру менструальной функции, использованию контрацепции, количеству беременностей и ее исходов, осложнению беременностей и родов, практике незащищенных ректовагинальных половых контактов.

Выявлено, что употребление табака повышало риск развития HSIL в 4,4 раза ($p=0,007$). Практика незащищенных оральных половых контактов повышала риск развития HSIL в 6,8 раза ($p<0,001$). При оценке индекса массы тела (ИМТ) в зависимости от группы, выявлено, что средний ИМТ в основной группе составил 25,40, а в группе сравнения 23,95 ($p=0,027$). У женщин основной группы в среднем было 4 партнера, тогда как в группе сравнения 2 ($p=0,001$). В основной группе возраст полового дебюта составил 16 лет, в группе сравнения 18 ($p=0,004$).

При анализе данных расширенной кольпоскопии статистически значимыми оказались различия между группами по следующим признакам: шансы наличия АКК 1 степени в группе сравнения были выше в 10,7 раза, по сравнению с основной ($p<0,001$). Вероятность наличия тонкого ацетобелого эпителия с неровным контуром в основной группе выше в 3,1 раза, чем в группе сравнения ($p=0,018$). Шансы наличия признака «быстрое побеление» в основной группе были выше в 5,2 раза, чем в группе сравнения ($p=0,005$). Вероятность наличия плотного

ацетобелого эпителия с четким контуром в основной группе были выше в 17,6 раза, чем в группе сравнения ($p < 0,001$). Шансы выявления ацетобелого плотного ободка вокруг открытых желез выше в основной группе в 10,2 раза, чем в группе сравнения ($p < 0,001$). По остальным показателям статистически значимых различий установлено не было.

При обследовании женщин основной группы ВПЧ 16 типа был выявлен у 41 пациентки, ВПЧ 18 у 14. Оба типа встречались у 10. В группе сравнения ВПЧ 16 типа у 22 женщин, ВПЧ 18 типа у 12, оба типа у 4.

Далее была проведена оценка выделенной микробиоты из урогенитального тракта женщин. Для определения доли микроорганизмов в структуре микробиоты применялся коэффициент постоянства вида. Если коэффициент постоянства составлял 50% и более, микроорганизм относился к постоянной микробиоте; если его значение находилось в пределах от 25% до 50%, микроорганизм относился к добавочной микробиоте; при значении менее 25% — к случайной. Представителями постоянной микробиоты слизистой оболочки цервикального канала у пациенток без дисплазии оказались микроорганизмы из трех родов: *Lactobacillus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*. К добавочной микробиоте были отнесены стрептококки и коринебактерии. К постоянной микробиоте биоптата шейки матки были отнесены лактобактерии и стафилококки. Энтерококки и коринебактерии оказались в составе добавочной микробиоты. Важно отметить, что стрептококки в микробиоте биоптатов у пациенток без интраэпителиальных поражений высокой степени были отнесены к случайной микробиоте, также, как и представители других родов микроорганизмов. Оценивался состав микробиоты у пациентов с дисплазией в посеве из цервикального канала и биоптата шейки матки.

К постоянной микробиоте, не зависимо от способа сбора материала, были отнесены бактерии родов *Lactobacillus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, к добавочной *Enterococcus*, остальные микроорганизмы были представителями случайной микробиоты. Однако *Corynebacterium* spp. выделенные у пациентов из биоптата с дисплазией, были отнесены к постоянной микробиоте, в отличие выделенных со слизистой оболочки, в котором они оказались представителями добавочной. Шансы выделения в биоптате шейки матки выше в 3,3 раза по сравнению с выделением со слизистой оболочки ($p=0,006$). Все выделенные анаэробы относились к случайной микробиоте, статистически значимых различий в зависимости от способа сбора материала и наличия интраэпителиальных поражений шейки матки получено не было.

Далее было проведено сравнение микробиоты со слизистой оболочки цервикального канала у пациентов с дисплазией и отсутствием предраковых поражений шейки матки. Шансы выделения представителей рода *Streptococcus* у пациенток с дисплазией шейки матки в посеве со слизистой оболочки цервикального канала были выше в 3,8 раза, по сравнению с женщинами

у которых отсутствовали предраковые поражения шейки матки ($p=0,008$). Для отдельных видов стрептококков не были получены статистически достоверные различия.

Вероятность выделения *S.lugdunensis* в посевах со слизистой оболочки в группе с дисплазией были ниже в 15,5 раз, по сравнению с группой без дисплазии, но различия шансов не были статистически значимыми.

Далее производилась оценка микробиоты выделенной из урогенитального тракта женщин в биоптате основной и группы сравнения. Следует отметить, что в биоптате с дисплазией шейки матки бактерии рода *Streptococcus* фигурировали как представители постоянной микробиоты, тогда как без дисплазии – случайной. Шансы выделения стрептококков в биоптате с наличием интраэпителиальных поражений были выше в 7,4 раза, по сравнению с биоптатом без них ($p < 0,001$) (рисунок 2).

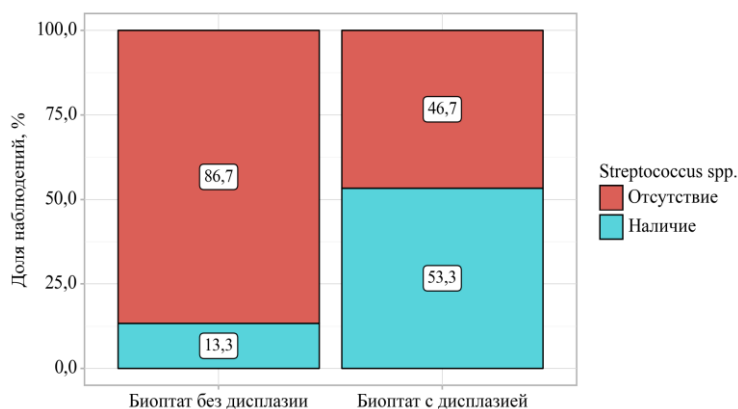


Рисунок 2 – Анализ частоты выделения бактерий рода *Streptococcus* в биоптате шейки матки у пациентов группы сравнения и основной группы

Представители рода *Corynebacterium* в биоптате с дисплазией входили в состав постоянной микробиоты, а без дисплазии – добавочной. Шансы выделения *Corynebacterium* spp. в биоптате с дисплазией были выше в 4,1 раза, чем без дисплазии ($p=0,005$) (рисунок 3).

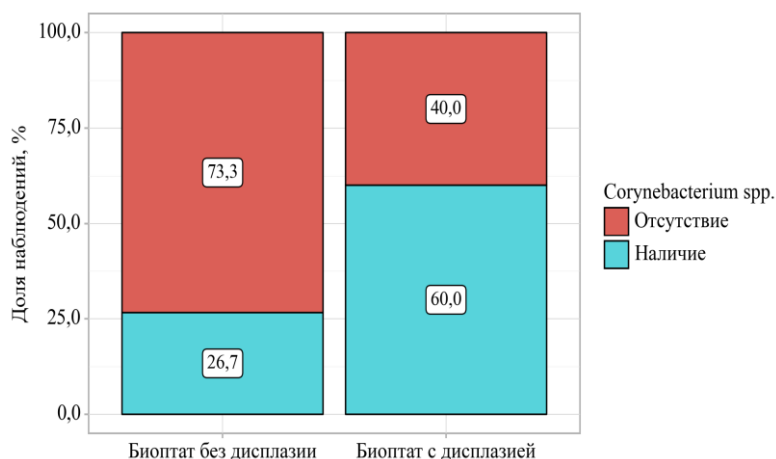


Рисунок 3 – Анализ частоты выделения представителей рода *Corynebacterium* в биоптате шейки матки у пациентов группы сравнения и основной группы

Интересным является факт, что в биоптате лактобактерии 16 (53,3)/25 (55,6) и стафилококки 21 (70,0)/31 (68,9) оказались представителями постоянной микробиоты.

При сравнении видового состава микробиоты, выделенной от пациентов основной и группы сравнения, шансы выделения *L. jensenii* в биоптате с дисплазией были ниже в 11,0 раз, по сравнению с биоптатом без дисплазии ($p < 0,014$).

Вероятность наличия *C. aurimucosum* в биоптате с дисплазией была выше в 9,4 раза, по сравнению с биоптатом без дисплазии ($p = 0,022$). При оценке другой микробиоты статистически значимых результатов выявлено не было ($p > 0,005$).

При анализе коэффициента постоянства видового состава микроорганизмов, выделенных из урогенитального тракта женщин основной и группы сравнения в мазках с поверхности цервикального канала и из биоптата шейки матки *L. crispatus* у пациентов без дисплазии относилась к добавочной микробиоте, а с дисплазией к случайной, не зависимо от способа сбора материала. *L. jensenii*, *L. gasseri*, *C. aurimucosum*, *E. coli* относились к случайной у всех пациентов. *S. epidermidis*, *E. faecalis* относились к добавочной микробиоте независимо от группы и способа сбора материала. *S. haemolyticus* в посевах без дисплазии относилась к добавочной, в остальных группах к случайной. *C. amycolatum* в группе посевов с дисплазией относилась к добавочной микробиоте, в остальных группах к случайной.

Для оценки уровня взаимодействия между выделенными микроорганизмами был рассчитан коэффициент сходства Жаккара. Взаимодействие считалось антагонистическим при q до 30%, синергетическим при q от 30% до 70%, и мутуализмом при q 70% и выше.

Для расчета были отобраны роды и виды бактерий, которые относились к постоянной и добавочной микробиоте в исследуемом материале. Синергидные связи были выявлены среди всех групп пациенток для следующих микроорганизмов: *Lactobacillus* spp./ *Staphylococcus* spp., *Staphylococcus* spp./ *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp./ *Corynebacterium* spp., *Lactobacillus* spp./ *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp./ *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp./ *Corynebacterium* spp., *Enterococcus* spp./ *Escherichia* spp.

Среди видового состава синергидные связи были выявлены только между *E. coli* и *E. faecalis*. При этом выраженные антагонистические взаимодействия были выявлены для следующих пар микроорганизмов *L. jensenii*/*L. gasseri*, *L. gasseri*/*C. aurimucosum*, *E. coli*/*L. crispatus*.

В парах *Lactobacillus* spp./ *Streptococcus* spp., *Streptococcus* spp./ *Corynebacterium* spp. было выявлено синергидное взаимодействие только в группе с дисплазией независимо от способа сбора материала. Для *Staphylococcus* spp. и *Streptococcus* spp. был выявлен синергизм во всех группах кроме пар, выделенных из биоптата от пациенток без дисплазии. Для пары *Staphylococcus* spp. и *Enterococcus* spp. синергизм был выявлен во всех группах кроме пар,

выделенных из мазков со слизистой оболочки цервикального канала у пациенток с дисплазией. Между *Staphylococcus* spp. и *Corynebacterium* spp. особенно выраженный синергизм был для пар, выделенных из биоптата от пациенток с дисплазией. Для пары *Streptococcus* spp. и *Corynebacterium* spp. синергизм проявлялся только в случае выделения из мазков со слизистой оболочки цервикального канала у пациенток с дисплазией. Для пары *Enterococcus* spp./*Corynebacterium* spp. синергизм был выявлен в случае выделения их в биоптатах от пациенток с дисплазией. Для пары *Enterococcus* spp./*Escherichia* spp. был выявлен синергизм во всех группах, кроме выделенных из биоптатов от пациенток с дисплазией.

Проведена оценка между кольпоскопическими признаками и состоянием цервикальной микробиоты, выявлены следующие статистически значимые различия: вероятность наличия *Lactobacillus* spp. в группе с АКК 2 степени были ниже в 3,0 раза, по сравнению с группой АКК 1 степени ($p = 0,002$); *Streptococcus* spp. в группе с АКК 2 степени встречался чаще в 2,4 раза, по сравнению с группой АКК 1 степени ($p = 0,011$); шансы выделения *Corynebacterium* spp. в группе АКК 2 степени были выше в 2,0 раза, по сравнению с группой АКК 1 степени ($p = 0,037$); вероятность наличия *Streptococcus* spp. в группе с наличием плотного АЦЭ (ацетобелый эпителий) были выше в 2,1 раза, по сравнению с группой отсутствия АЦЭ ($p = 0,047$); *Lactobacillus* spp. в группе с наличием признака «быстрое побеление» встречались реже в 2,4 раза, по сравнению с группой отсутствия быстрого побеления ($p=0,015$); шансы наличия *Streptococcus* spp. в группе наличия признака «быстрое побеление» были выше в 2,5 раза, по сравнению с группой отсутствия быстрого побеления ($p=0,01$); *Corynebacterium* spp. и наличие признака быстрое побеление были выше в 2,2 раза, по сравнению с группой отсутствия быстрого побеления ($p = 0,028$); шансы наличия *Lactobacillus* spp. с наличием ацетобелого плотного ободка вокруг открытых желез были ниже в 3,1 раза, по сравнению с группой отсутствия этого признака ($p = 0,002$); шансы наличия *Enterococcus* spp. с наличием йод негативной зоны были выше в 2,8 раза, по сравнению с группой отсутствия йод негативной зоны ($p = 0,01$).

В главе 3 и 4 были установлены значимые предикторы возникновения HSIL. Среди клинико-анамнестических факторов: курение, высокий индекс массы тела, ранний половой дебют, большое количество половых партнеров, наличие незащищенных оральных половых контактов. По результатам кольпоскопического исследования: плотный ацетобелый эпителий с четкими контурами, быстрое побеление, ацетобелый плотный ободок вокруг открытых желез. Среди микробиоты, выделенной от пациентов статистически значимым было наличие в основной группе *Corynebacterium* spp. в биоптате шейки матки, *Streptococcus* spp. в посевах и биоптате, *C.aurimucosum* в биоптате.

Учитывая сказанное, было принято решение разработать прогностическую модель для определения вероятности развития дисплазии шейки матки у женщин с персистенцией ВПЧ 16 и/или 18 типов, в зависимости от вышеперечисленных показателей методом бинарной логистической регрессии. Для получения более точных результатов все количественные переменные были переведены в качественные. За пороговую величину ИМТ было решено принять 25 кг/м², поскольку данный показатель является верхней границей нормы согласно данным ВОЗ. При переводе количественного показателя «Возраст начала половой жизни» в качественный, пороговой величиной был возраст 18 лет, как официально принятый возраст совершеннолетия в Российской Федерации. При анализе количества половых партнеров медиана у пациентов основной группы составила 4 партнера, тогда как в группе сравнения 2 партнера.

В результате пошагового исключения статистически не значимых показателей для данной математической модели были отобраны показатели: возраст начала половой жизни, количество половых партнеров, практика незащищенных оральных половых контактов, наличие *Streptococcus* spp. в биоптате шейки матки, наличие ацетобелого плотного ободка вокруг открытых желез.

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -4,911 + 2,694*a + 2,742*b + 2,917*c + 2,722*m + 4,685*f$$

где P – вероятность наличия HSIL, a – возраст начала половой жизни (0 – нет, 1 – да), b – количество половых партнеров (0 – нет, 1 – да), c – незащищенные оральные половые контакты (0 – нет, 1 – да), m – наличие *Streptococcus* spp. в биоптате шейки матки 1 (0 – нет, 1 – да), f – АЦБ плотный ободок вокруг открытых желез (0 – нет, 1 – да).

При оценке зависимости вероятности наличия дисплазии шейки матки от значения логистической функции P была построена ROC-кривая, основанная на статистически значимых факторах риска (рисунок 4). Площадь под ROC-кривой составила $0,947 \pm 0,025$ с 95% ДИ: 0,897 – 0,997. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 75,5% наблюдаемой дисперсии показателя наличия HSIL.

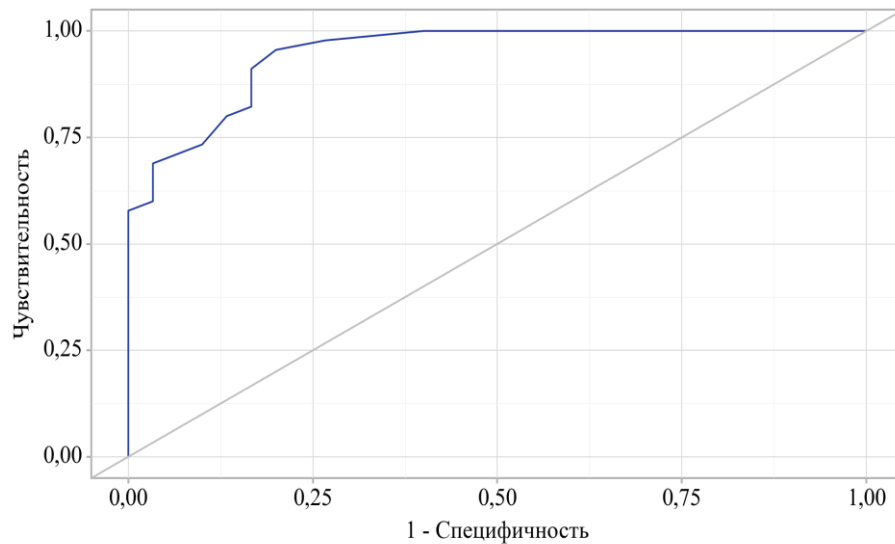


Рисунок 4 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности наличия HSIL от значения логистической функции Р

Критическое значение логистической функции Р в точке отсечения, соответствующее максимальному индексу Юдена, было установлено на уровне 0.635. Прогнозирование HSIL становится вероятным, когда значение логистической функции Р превышает или равно этому порогу. Поскольку наш метод является скрининговым, необходима высокая чувствительность. Поэтому было принято решение установить точку отсечения 0,624, в которой чувствительность и специфичность модели составили 95,6% и 80,0%, соответственно, что позволяет использовать ее для оценки вероятности возникновения HSIL у пациентов с персистенцией ВПЧ 16 и/или 18 типов с целью корректировки частоты и углубленности диспансерного наблюдения в зависимости от наличия вышеперечисленных предикторов. На основе полученной математической модели разработана тактика ведения пациенток с персистенцией ВПЧ 16 и/или 18 типов, NILM и аномальной кольпоскопической картиной (рисунок 5).

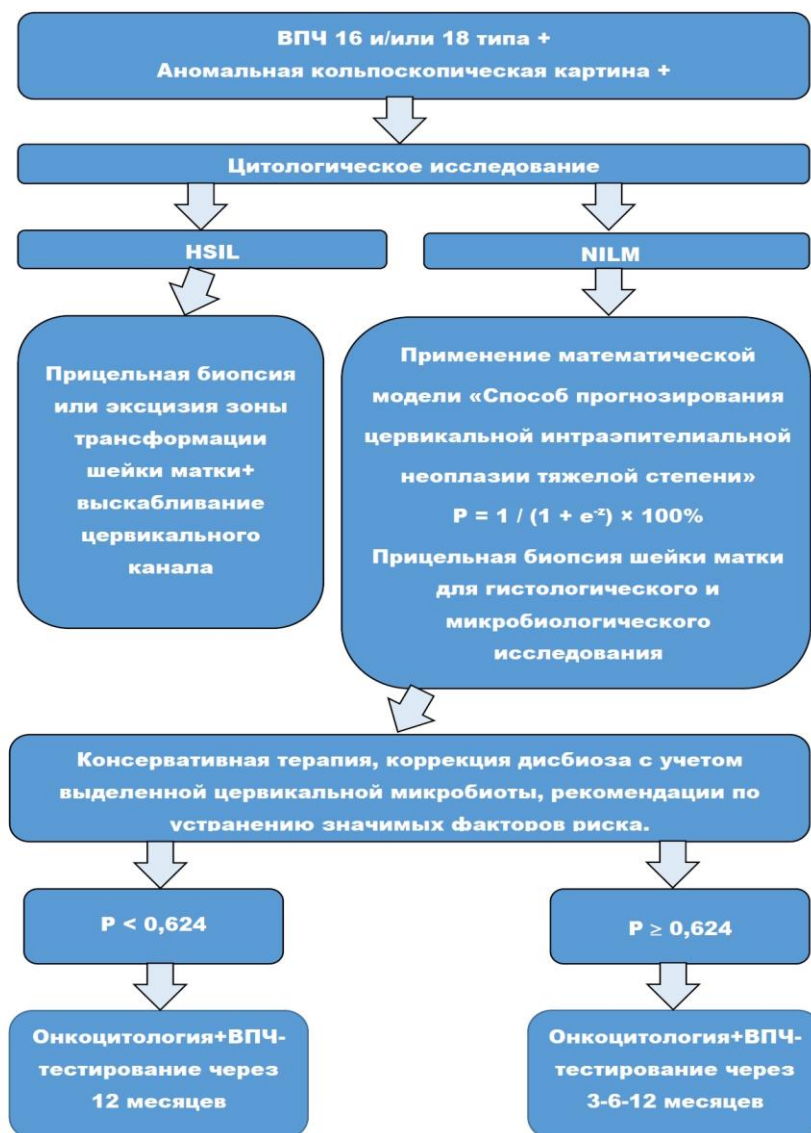


Рисунок 5 – Алгоритм ведения пациенток с персистенцией ВПЧ 16 и/или 18 типами, NILM и аномальной кольпоскопической картиной

Женщинам с персистенцией ВПЧ 16 и/или 18 типов, NILM, наличием аномальной кольпоскопической картины, помимо рутинного обследования предлагается ответить на вопросы: возраст начала половой жизни, количество половых партнеров, практика незащищенных оральных половых контактов. Врач акушер-гинеколог интерпретирует результаты кольпоскопии, акцентируя внимание на наличие ацетобелого эпителия вокруг открытых желез. Для верификации диагноза производит сбор биоптата шейки матки, отправляет его на гистологическое исследование и в микробиологическую лабораторию, с целью выявления *Streptococcus* spp. Перечисленные факторы являются предикторами возникновения HSIL. Всем женщинам рекомендуется консервативная терапия, коррекция дисбиоза с учетом выделенной цервикальной микрофлоры, рекомендации по устранению значимых факторов риска. При получении P значения больше или равно 0,624 обследование на

ВПЧ и цитологическое исследование через 3-6-12 месяцев, при получении Р значения менее 0,624 обследование на ВПЧ и цитологическое исследование через 12 месяцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами были выявлены наиболее значимые клинико-анамнестические, кольпоскопические факторы риска и представители цервикальной микробиоты, способствующие возникновению цервикальной интраэпителиальной неоплазии высокой степени злокачественности, а именно: значение индекса массы тела; количество половых партнеров в течение жизни; возраст полового дебюта; курение. Наиболее значимыми кольпоскопическими критериями для HSIL были: быстрое побеление, плотный ацетобелый эпителий с четким контуром, ацетобелый плотный ободок вокруг открытых желез. В выделенной микробиоте у пациенток с дисплазией чаще обнаруживались представители рода *Streptococcus* spp. и *Corynebacterium* spp. Интересной является выявленная связь между кольпоскопическими признаками и выделенной цервикальной микробиотой.

Полученные результаты отображают зависимость микробного состава от способа сбора материала и требуют более тщательного изучения с точки зрения выявленных синергидных и антагонистических связей.

Разработанная математическая модель позволит выявить группу риска по развитию цервикальной интраэпителиальной неоплазии шейки матки высокой степени злокачественности у пациенток с персистенцией ВПЧ 16 и/или 18 типов, NILM и аномальной кольпоскопической картиной, а предложенный алгоритм ведения таких пациенток профилактировать ее возникновение.

Полученные результаты открывают перспективы для дальнейшей разработки темы:

Для изучения клинико-анамнестических факторов риска и цервикальной микробиоты у пациенток с наличием интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени;

Для изучения клинико-анамнестических факторов риска и цервикальной микробиоты у пациенток с раком шейки матки;

Для исследования микробиоты ротовой полости и урогенитального тракта у пациенток, практикующих незащищенные орогенитальные половые контакты.

ВЫВОДЫ

1. При анализе социально-анамнестических факторов риска и особенностей полового поведения выявлены высоко достоверные факторы риска развития HSIL: табакокурение (в группе HSIL выше в 4,375 раза по сравнению с NILM, $p < 0,007$); индекс массы тела (в группе HSIL - 25,40, в группе NILM - 23,95, $p < 0,027$); большое количество половых партнеров (в группе HSIL в среднем в течение жизни было 4 партнера, в группе NILM 2 партнера, $p < 0,001$); ранний половой дебют (в группе HSIL в 16 лет, в группе NILM 18 лет, $p < 0,004$); практика незащищенных оральных половых контактов (в группе HSIL чаще в 6,769 раз по сравнению с NILM, $p < 0,001$).

2. Наиболее значимыми кольпоскопическими признаками у женщин с HSIL явились: быстрое побеление ($p < 0,005$); плотный ацетобелый эпителий с четким контуром ($p < 0,001$); ацетобелый плотный ободок вокруг открытых желез ($p < 0,001$).

3. У женщин с HSIL представители рода *Corynebacterium* в тканевой микробиоте выделялись в 3,321 раз чаще по сравнению с просветной ($p = 0,006$). Представители рода *Streptococcus* у пациенток с HSIL в просветной микробиоте выделялись чаще в 3,763 раза, по сравнению с женщинами с NILM ($p < 0,008$). Шансы выделения *Corynebacterium* spp. в тканевой микробиоте с HSIL были выше в 4,125 раза, ($p < 0,05$), *Corynebacterium aurimucosum* выше в 9,382 раз ($p < 0,022$), бактерии рода *Streptococcus* выше в 7,429 раза ($p < 0,001$), тогда как *Lactobacillus jensenii* ниже в 11 раз ($p < 0,014$) чем в тканевой микробиоте с NILM.

4. Выявлен синергизм между *Lactobacillus* spp./*Staphylococcus* spp. во всех группах, *Lactobacillus* spp./*Streptococcus* spp., *Streptococcus* spp. /*Corynebacterium* spp. в группе с HSIL в мазке со слизистой оболочки цервикального канала и биоптате шейки матки; *Staphylococcus* spp./*Streptococcus* spp. в материале с HSIL и посеве без дисплазии; *Enterococcus* spp./*Escherichia* spp. преимущественно в посеве у пациенток обеих групп; *L.crispatus*/*L.jensenii*, *S.epidermidis*/*E.faecalis* в посеве без дисплазии, *S.haemolyticus*/*C.amycolatum*, *C.aurimucosum*/*C.amycolatum* в посеве с дисплазией; *E.coli*/*E. faecalis* в биоптате шейки матки без дисплазии, *S.epidermidis*/*S.haemolyticus*, *S.haemolyticus*/*E.faecalis* в биоптате с дисплазией.

5. Критериями риска развития HSIL у женщин с персистенцией ВПЧ 16 и/или 18 типов, NILM и аномальной кольпоскопической картиной является: возраст начала половой жизни (ОШ 14,788; ДИ 1,900 – 115,123, $p < 0,010$); количество половых партнеров (ОШ 15,516; ДИ 2,264 – 106,378, $p < 0,005$); орогенитальные половые контакты (ОШ 18,493; ДИ 2,255 – 151,714, $p < 0,007$); *Streptococcus* spp. в биоптате шейки матки (ОШ 15,211; ДИ 2,186 – 105,848, $p < 0,006$); АЦБ плотный ободок вокруг открытых желез (ОШ 108,321; ДИ 5,114 – 2296,175, $p < 0,003$).

6. Разработанный алгоритм ведения женщин, с персистенцией ВПЧ 16 и/или 18 типов, NILM и аномальной кольпоскопической картиной позволяет выявить группу риска по возникновению HSIL для последующего углубленного диспансерного наблюдения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью формирования групп риска развития HSIL у женщин, с персистенцией ВПЧ 16 и/или 18 типов, с NILM и аномальной кольпоскопической картиной необходимо учитывать: табакокурение, индекс массы тела, возраст полового дебюта, количество половых партнеров, практику незащищенных оральных половых контактов, ацетобелый эпителий вокруг открытых желез.

2. При оценке микробиоты урогенитального тракта женщин, для повышения прогностической точности, необходимо учитывать способ сбора материала, используя конхотом гинекологический для биопсии с эндовидеоконтролем и гинекологическое зеркало с крепежом для прицельной биопсии (патент на полезную модель № 213605 и патент на полезную модель № 219430).

3. При оценке состава тканевой и просветной цервикальной микробиоты методом MALDI-ToF масс-спектрометрии необходимо учитывать выделение следующих микроорганизмов: *Corynebacterium* spp., *Corynebacterium aurimucosum*, *Streptococcus* spp., *Lactobacillus jensenii*.

4. Для определения групп риска по возникновению HSIL использовать математическую модель, включающую клинико-анамнестические, кольпоскопические данные и состояние цервикальной микробиоты.

5. В группах риска по развитию HSIL рекомендовать диспансерное наблюдение каждые 3-6-12 месяцев с определением цитологического исследования, кольпоскопии, ВПЧ-тестирования с дальнейшей коррекцией нарушений влагалищной и цервикальной микробиоты.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Казакова А.В. Анализ взаимосвязей результатов диагностических методов исследования патологии шейки матки /Казакова А.В., Линева О.И., Козупица Г.С., Чечко С.М., Рустянова Д.Р. // *Акушерство и гинекология*. 2021 №12. С. 163-167
2. Казакова А.В. Результативность применения современных диагностических критериев патологии шейки матки / Казакова А.В., Линева О.И., Кияшко И.С., Дуфинец И.Е., Чечко С.М., Мишина А.И. // *Журнал акушерства и детских болезней*. 2022. Т.71. №3. С 5-12
3. Казакова А.В. Скрининг патологии шейки матки: поиск наличия взаимосвязей среди результатов диагностических методов исследования / Казакова А.В., Линева О.И., Козупица Г.С., Чечко С.М., Рустянова Д.Р. // XXVIII Всероссийский конгресс с международным участием. Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы. 2022. С. 51-52
4. Чечко, С. М. Особенности микрофлоры биоптата шейки матки при диспластических процессах / С. М. Чечко, Е. С. Каторкина, О. Н. Головина // *Аспирантские чтения - 2022: Молодые ученые - медицине. Технологическое предпринимательство как будущее медицины : Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Самара, 23 ноября 2022 года. – Самара: ООО "Полиграфическое объединение "Стандарт", 2023. – С. 177-179. – EDN ENEFKF.*
5. Чечко С.М. Оценка связи состава просветной и тканевой микробиоты с интраэпителиальными изменениями шейки матки / Чечко С.М., Лямин А.В., Казакова А.В., Янченко А.В., Сапожкова Н.В., Каторкина Е.С., Столбова М.Е. // *Инфекция и иммунитет*. 2023. Т. 13, № 4. С. 761–766.
6. С. М. Чечко. К вопросу об оценке культурома биоптата шейки матки у пациентки с цервикальной интраэпителиальной дисплазией умеренной степени / С. М. Чечко, А.В. Лямин, Н. В. А. В. Казакова, Н.В. Сапожкова // *Астраханский медицинский журнал*. 2023. С. 104-109.
7. Чечко, С. М. *Staphylococcus* spp. В биоптате шейки матки у пациенток с цервикальной интраэпителиальной дисплазией тяжелой степени / С. М. Чечко // 100-летие Пермского медицинского журнала : Материалы конференции с международным участием, посвященной 100-летию "Пермского медицинского журнала", Пермь, 23 сентября 2023 года. – Пермь: Пермский национальный исследовательский политехнический университет, 2023. – С. 370-372.
8. Патент на изобретение № 2784053 от 23.11.2022, выдан по заявке 2022123396 от 01.09.2022. Способ первичного посева при микробиологическом исследовании у пациенток с патологией шейки матки/ С. М. Чечко, А. В. Лямин, А. В. Казакова [и др.]; патентообладатель Чечко С.М., опубликовано 23.11.2023

9. Патент на полезную модель № 213605 от 19.09.2022, выдан по заявке 2022115388 от 07.06.2022. Конхотом гинекологический для биопсии с эндовидеоконтролем / С. М. Чечко, Н. В. Сапожкова, А. В. Казакова; патентообладатель Чечко С.М., опубликовано 19.09.2022.
10. Патент на полезную модель № 219430 от 17.07.2023, выдан по заявке 2023113087 от 20.05.2023. Гинекологическое зеркало с крепежом для прицельной биопсии / С. М. Чечко, А. В. Казакова; патентообладатель Чечко С.М., опубликовано 17.07.2023.
11. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024612513 от 01.02.2024, выдано по заявке 2024611308 от 21.01.2024. Способ прогнозирования цервикальной интраэпителиальной неоплазии тяжелой степени / С. М. Чечко, А. В. Казакова, А. В. Лямин, О. И. Линева; правообладатель Чечко С.М., опубликовано 01.02.2024.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКК – аномальная кольпоскопическая картина

АЦБ - ацетобелый

АЦЭ – ацетобелый эпителий

ВКР – высокого канцерогенного риска

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ВПЧ – вирус папилломы человека

ЙНЗ – йод негативная зона

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РШМ – рак шейки матки

ASCUS (atypical squamous cells undertermined significance) – атипичные

клетки плоского эпителия неясного значения

CIN (cervical intraepithelial neoplasia) – цервикальная интраэпителиальная неоплазия.

HSIL (high grade squamous intraepithelial lesion) – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение

LSIL (low grade squamous intraepithelial lesion) – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени;

MALDI-ToF MC – Matrix-Assisted Laser Desorbition-Ionization Time-of-Flight масс-спектрометрия

NILM - (negative for intraepithelial lesions and malignancies) – отсутствие интраэпителиальных поражений и злокачественности

ROC-анализ - receiver operating characteristic

На правах рукописи

Чечко Светлана Михайловна

**КЛИНИКО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОЛОГИИ ШЕЙКИ
МАТКИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА**

3.1.4 – Акушерство и гинекология

1.5.11 – Микробиология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Самара – 2024