

DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-1-45-52



Факторы риска, модулирующие течение плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени у женщин репродуктивного возраста

Т.С. Присяжная^{1,2}, В.А. Михайлюкова^{1,3}, И.В. Берлев^{1,4}, А.В. Малек^{4,5}

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; 195067 Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, 47;

²СПбГБУЗ «Городская поликлиника № 76»; Россия, 194021 Санкт-Петербург, ул. Хлопина, 11, корп. 1;

³СПбГБУЗ «Детская городская поликлиника № 68»; Россия, 195426 Санкт-Петербург, проспект Наставников, 20, корп. 1;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

⁵ООО «Онкосистема»; Россия, 143026 Москва, инновационный центр «Сколково», ул. Луговая, 4, стр. 9

Контакты: Татьяна Сергеевна Присяжная Tprisyazhnaya@yandex.ru

Введение. Инфицирование онкогенными типами вируса папилломы человека (ВПЧ) является ведущей причиной рака шейки матки и его непосредственных предшественников – плоскоклеточных интраэпителиальных поражений. Однако персистенции ВПЧ может быть недостаточно для возникновения злокачественной трансформации, и могут существовать другие экзогенные или эндогенные факторы, которые в сочетании с вирусом повышают риск развития и прогрессирования цервикальных неоплазий.

Цель исследования – выявление факторов риска, модулирующих течение плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени (low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL) у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы. У 110 женщин в возрасте от 18 до 45 лет с диагнозом LSIL мы оценили влияние факторов риска (сексуального поведения, репродуктивной функции, методов контрацепции, курения, ВПЧ-инфекции) на течение процесса (выздоровление, персистирование или прогрессирование) в период 12 мес наблюдения. Тестирование на ВПЧ проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. Средний возраст участниц исследования составил $31,55 \pm 7,17$ года. Наши наблюдения показали, что частые искусственные аборты, практика рискованного сексуального поведения (ранний сексуальный дебют, частая смена половых партнеров) увеличивали риск персистенции и прогрессирования LSIL. Применение оральных контрацептивов, барьерная контрацепция и курение не влияли на исход заболевания.

Распространенность ВПЧ среди женщин с LSIL составила 70,91 % (78/110). Преобладающими типами ВПЧ были 16-й (35,45 %), 33-й (12,73 %) и 18-й (12,73 %). ВПЧ 16-го типа встречался чаще в группе прогрессирования (62,50 %), чем в группах регресса и персистенции (14,63 и 43,40 %; $p < 0,05$). Прогрессирование неоплазий чаще наблюдалось у пациенток с признаками мультиинфицирования цервикального эпителия ВПЧ. Одиночное инфицирование ВПЧ было выше в группе выздоровевших женщин.

Выводы. В ходе исследования выявлено, что большое количество искусственных абортов, практика рискованного сексуального поведения, наличие ВПЧ 16-го типа и множественная ВПЧ-инфекция являются факторами, способствующими персистенции LSIL и прогрессированию до неоплазии высокой степени. Эти данные могут быть полезны для ведения женщин с LSIL.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, факторы риска, плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени

Для цитирования: Присяжная Т.С., Михайлюкова В.А., Берлев И.В., Малек А.В. Факторы риска, модулирующие течение плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени у женщин репродуктивного возраста. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(1):45–52. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-1-45-52.

Risk factors modulating the course of low-grade squamous intraepithelial lesions in women of reproductive age

T.S. Prisyazhnaya^{1,2}, V.A. Mikhaylyukova^{1,3}, I.V. Berlev^{1,4}, A.V. Malek^{4,5}

¹I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 47 Piskarevskiy Prospekt, Saint Petersburg 195067, Russia;

²City Polyclinic No. 76; Build. 1, 11 Khlopina St., Saint Petersburg 194021, Russia;

³Children's City Polyclinic No. 68; Build. 1, 20 Prospekt Nastavnikov, Saint Petersburg 195426, Russia;

⁴N. N. Petrov National Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

⁵Oncosystem LLC; Build. 9, 4 Lugovaya St., Innovation Center "Skolkovo", Moscow 143026, Russia

Contacts: Tatyana Sergeevna Prisyazhnaya Tprisyazhnaya@yandex.ru

Background. Infection with oncogenic types of human papillomavirus (HPV) is the leading cause of cervical cancer and its immediate precursors – squamous intraepithelial lesions. However, the persistence of HPV may not be sufficient for the occurrence of malignant transformation, and there may be other exogenous or endogenous factors that, in combination with the virus, increase the risk of developing and progressing cervical neoplasia.

Objective: identification of risk factors that modulate the course of low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL) in women of reproductive age.

Materials and methods. In 110 women aged 18 to 45 years with a diagnosis of LSIL, we evaluated the impact of risk factors (sexual behavior, reproductive function, contraceptive methods, smoking, HPV infection) on the course of the process (recovery, persistence or progression) during the 12-month follow-up period. HPV testing was performed by real-time PCR.

Results. The average age of the study participants was 31.55 ± 7.17 years. Our observations showed that frequent artificial abortions, the practice of risky sexual behavior (early sexual debut, frequent change of sexual partners) increased the risk of persistence and progression of mild cervical cytological abnormalities. The use of oral contraceptives, barrier contraception and smoking did not affect the outcome of the disease.

The prevalence of HPV among women with LSIL was 70.91 % (78/110). The predominant types were HPV 16 (35.45 %), HPV 33 (12.73 %) and HPV 18 (12.73 %). HPV 16 was more common in the progression group (62.50 %) than in the regression and persistence groups (14.63 % and 43.40 %, $p < 0.05$). Progression of neoplasias was more often observed in patients with signs of multiinfection of the cervical epithelium with HPV. Single HPV infection was higher in the group of recovered women.

Conclusions. The study found that a large number of induced abortions, the practice of risky sexual behavior, the presence of HPV type 16 and multiple HPV infection are factors contributing to the persistence of LSIL and progression to HSIL. These data may be useful for the management of women with mild cervical cytological abnormalities.

Key words: human papillomavirus, risk factors, low-grade squamous intraepithelial lesion

For citation: Prisyazhnaya T.S., Mikhaylyukova V.A., Berlev I.V., Malek A.V. Risk factors modulating the course of low-grade squamous intraepithelial lesions in women of reproductive age. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2021;17(1):45–52. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-1-45-52.

Введение

Инфекция, вызванная вирусом папилломы человека (ВПЧ), — чрезвычайно распространенное явление и встречается у 11–12 % женского населения [1]. Как и другие инфекции, передающиеся половым путем, она наиболее распространена среди молодых женщин [2]. Однако это инфицирование чаще всего является транзитным и в большинстве случаев разрешается спонтанно [3]. Длительное персистирование ВПЧ приводит к плоскоклеточным интраэпителиальным поражениям и раку шейки матки [4].

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что ВПЧ-инфекция встречается гораздо чаще, чем цервикальные неоплазии. Даже вирусы высокого канцерогенного риска обычно вызывают легкие

транзитные цитологические изменения и редко ведут к плоскоклеточным интраэпителиальным поражениям высокой степени (high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL) или инвазивному раку [4]. Частота прогрессирования низкодифференцированных плоскоклеточных интраэпителиальных поражений (low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL) в HSIL или инвазивный рак варьирует в очень широких пределах — от 1 до 30 % [5]. Длительный временной интервал между первичной инфекцией и последующей злокачественной конверсией предполагает, что для такой трансформации могут потребоваться дополнительные этиопатогенетические факторы [6]. Спонтанная регрессия многих первичных поражений подразумевает, что большинство пациенток не подвержены этим влияниям.

Цель исследования — выявление факторов риска, модулирующих течение LSIL у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы

Данное проспективное исследование проводилось среди женщин репродуктивного возраста, наблюдавшихся в женской консультации № 19 (СПбГБУЗ «Городская поликлиника № 44»), женской консультации № 8 (СПбГБУЗ «Детская городская поликлиника № 68») и Центре охраны репродуктивного здоровья (СПбГБУЗ «Городская поликлиника № 76»). Из 386 пациенток с цитологическим диагнозом LSIL в исследование были включены 110 женщин в возрасте 18–45 лет, которые не были беременны или в послеродовом периоде; все пациентки дали информированное согласие на участие в исследовании.

Все пациентки были опрошены с использованием анкеты, в которой уделялось внимание репродуктивной функции, возрасту сексуального дебюта, числу половых партнеров, методам контрацепции, курению сигарет.

Далее были выполнены гинекологический осмотр, традиционное цитологическое исследование мазков с экзо- и эндоцервикса (окрашивание гематоксилином и эозином) и ВПЧ-тестирование с генотипированием (14 типов) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с применением тест-систем «Реал-Бест ДНК ВПЧ ВКР генотип», «Реал-Бест ДНК ВПЧ 66,68» (АО «Вектор-Бест», Россия). Оценку результатов цитологического исследования проводили согласно классификационной системе Bethesda.

По результатам повторного цитологического скрининга через 6–12 мес пациентки были распределены на 3 группы: выздоровления ($n = 41$), персистенции ($n = 53$) и прогрессирования ($n = 16$). В группу выздоровления вошли женщины с отсутствием атипических клеток в цитологических мазках и отрицательным тестом на ВПЧ.

Анализ полученных клинических результатов проводили с использованием статистической системы Statistica v. 10. Сравнение изучаемых количественных параметров в группах выздоровления, персистенции и прогрессирования осуществляли с использованием критериев Манна–Уитни, Колмогорова–Смирнова, медианного χ^2 . Анализ частотных характеристик качественных показателей в группах сравнения проводили с помощью непараметрических методов χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса (для малых групп), критерия Пирсона, критерия Фишера.

Результаты

Средний возраст пациенток составил $31,55 \pm 7,17$ года (Ме 31; LQ, UQ 26–37). В течение 12 мес прогрессирование LSIL до HSIL было обнаружено в 16

(14,55 %) случаях; в 53 (48,18 %) случаях отмечена стойкая картина плоскоклеточных изменений, характерных для LSIL, в 41 (37,27 %) случае — регресс заболевания с элиминацией ВПЧ. Инвазивный рак не был диагностирован ни в одном случае.

В нашем исследовании не было отмечено причинно-следственной связи между риском прогрессирования LSIL и количеством беременностей, родов и самопроизвольных выкидышей (табл. 1). При сравнении количества медицинских аборт обозначилась тенденция к увеличению данного показателя у женщин с менее благоприятным течением заболевания. Однако сравнение объединенной группы персистенция–прогрессирование с группой выздоровления показало статистически значимые различия по частоте искусственного прерывания беременности (см. табл. 1).

Пациентки исследуемых групп различались по таким показателям, как возраст сексуального дебюта и число половых партнеров (см. табл. 1).

Не обнаружено прямой связи между используемыми методами контрацепции, никотиновой интоксикацией и исходом заболевания (табл. 2).

Общий уровень инфицирования ВПЧ среди женщин с LSIL составил 70,91 % (78/110). ВПЧ-16 (35,45 %), ВПЧ-33 (12,73 %) и ВПЧ-18 (12,73 %) были тремя наиболее распространенными типами ВПЧ.

Распределение типов ВПЧ различалось между всеми исследуемыми группами (рис. 1). В группе прогрессирования преобладающим типом был ВПЧ-16 (10/16; 62,50 %), за которым следовали ВПЧ-18 (5/16; 31,25 %), ВПЧ-52 (3/16; 18,75 %) и ВПЧ-31 (3/16; 18,75 %); в группе персистенции преобладали ВПЧ-16 (23/53; 43,40 %), ВПЧ-33 (9/53; 16,98 %) и ВПЧ-31 (7/53; 13,21 %), а в группе регресса — ВПЧ-16 (6/41; 14,63 %), ВПЧ-18 (5/41; 12,20 %), ВПЧ-45 (4/41; 9,76 %) и ВПЧ-35 (4/41; 9,76 %). Но только ВПЧ-16 встречался статистически чаще в группе прогрессирования по сравнению с группами регресса и персистенции ($p < 0,05$).

Частота встречаемости ВПЧ была значительно выше в группе прогрессирования (93,75 %), чем при персистенции и регрессе. Мультиинфицирование ВПЧ также чаще встречалось у пациенток с прогрессированием LSIL до HSIL (рис. 2).

Обсуждение

В настоящем исследовании оценивались исходы наблюдения за женщинами с диагнозом LSIL, что позволило выявить ряд заслуживающих внимания факторов.

Полученный нами результат свидетельствует о том, что беременности и роды не увеличивают риск злокачественной трансформации цервикального эпителия, что согласуется с работами Р.Е. Castle и соавт. [7], но противоречит данным литературы, в которых паритет является значимым фактором риска [8–10]. Наш вывод

Таблица 1. Результаты сравнения показателей сексуального поведения и репродуктивной функции
Table 1. Comparison of parameters characterizing sexual behavior and reproductive function

Показатель Parameter	Характеристики Characteristics	Выздоровление Recovery	Персистенция Persistence	Прогрессирование Progression	p
Возраст, лет Age, years	M ± SD	30,46 ± 7,51	31,87 ± 7,46	33,31 ± 4,87	>0,05
	min ÷ max	19–45	20–45	26–41	
	Me (LQ; UQ)	30 (24–36)	31 (26–37)	33,5 (29–37)	
Начало половой жизни, лет Age at sexual debut, years	M ± SD	17,93 ± 2,16	17,66 ± 1,97	16,5 ± 1,46	<0,05
	min ÷ max	14–25	14–23	14–19	
	Me (LQ; UQ)	18 (16–19)	18 (16–19)	17 (15,5–17,5)	
Число половых партнеров Number of sexual partners	M ± SD	5,077 ± 2,93	7,81 ± 5,54	12,44 ± 8,06	<0,05
	min ÷ max	1–10	1–25	3–30	
	Me (LQ; UQ)	5 (3–7)	6 (4–10)	10 (6–20)	
Число беременностей Number of pregnancies	M ± SD	1,37 ± 1,63	0,94 ± 0,91	2,19 ± 1,42	>0,05
	min ÷ max	0–6	0–8	0–5	
	Me (LQ; UQ)	1 (0–2)	1 (1–3)	2 (1,5–3)	
Число родов Number of deliveries	M ± SD	0,89 ± 1,05	0,70 ± 1,97	0,8125 ± 0,66	>0,05
	min ÷ max	0–4	0–3	0–2	
	Me (LQ; UQ)	1 (0–1)	1 (0–2)	1 (0–1)	
Число аборт Number of abortions	M ± SD	0,39 ± 0,74	0,057 ± 0,23	1,13 ± 1,02	$p_{1,2,3} = 0,15$ $p_{1-2,3} = 0,028$
	min ÷ max	0–3	0–4	0–3	
	Me (LQ; UQ)	1 (0–1)	0 (0–1)	1 (0–2)	
Число выкидышей Number of miscarriages	M ± SD	0,10 ± 0,30	0,09 ± 1,02	0,19 ± 0,40	>0,05
	min ÷ max	0–1	0–1	0–1	
	Me (LQ; UQ)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	

может быть объяснен низким паритетом исследуемой популяции.

Однако частота искусственных абортов была выше среди женщин с более тяжелым течением заболевания. Механизм наблюдаемой связи между искусственным прерыванием беременности и цервикальными неоплазиями неизвестен. Возможно, увеличение риска связано с травмой шейки матки во время абортов [11] или иммуносупрессией [9], способствующими повышению активности ВПЧ.

Анализ сексуальной жизни пациенток показал статистически значимые отличия по возрасту сексуального дебюта у пациенток с различным течением LSIL.

Наряду с другими исследователями [12] мы расцениваем это как указание на высокую значимость фактора длительного инфицирования ВПЧ для развития последующих ВПЧ-ассоциированных заболеваний, поскольку у пациенток с ранним началом половой жизни можно ожидать первичного инфицирования в более молодом возрасте и персистенции сразу нескольких типов ВПЧ.

Персистирование и прогрессирование LSIL прямо пропорционально числу половых партнеров в течение жизни, что согласуется с данными литературы [13]. Промискуитет увеличивает вероятность полового контакта с носителем вирусного агента и коинфицирова-

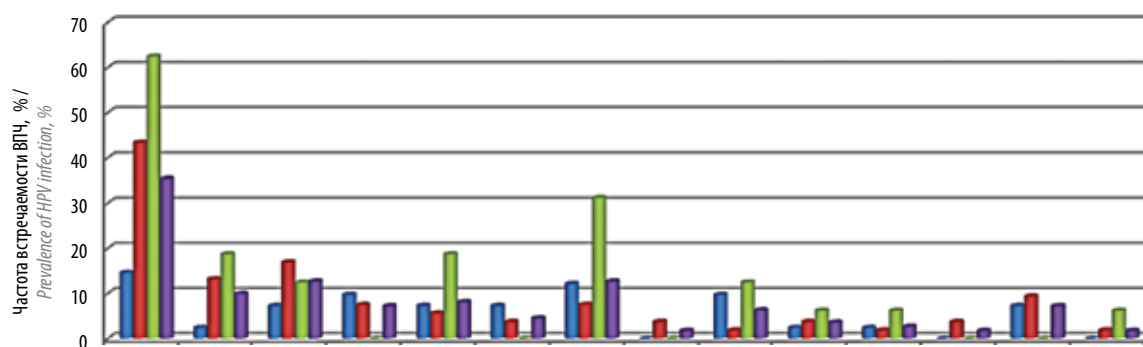
Таблица 2. Результаты сравнения методов контрацепции и курения

Table 2. Comparison of contraception methods and smoking

Показатель Parameter	Выздоровление, <i>n</i> (%) Recovery, <i>n</i> (%)	Персистенция, <i>n</i> (%) Persistence, <i>n</i> (%)	Прогрессирование, <i>n</i> (%) Progression, <i>n</i> (%)	Всего, <i>n</i> Total, <i>n</i>	<i>p</i>
Использование презервативов Use of condoms					
Практически никогда Almost never	25 (60,98)	32 (60,38)	11 (68,75)	68	>0,05
Редко/время от времени Sometimes	7 (17,07)	9 (16,98)	3 (18,75)	19	
Регулярно/практически всегда Regularly/almost always	9 (21,95)	12 (22,64)	2 (12,50)	23	
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>41 (37,27)</i>	<i>53 (48,18)</i>	<i>16 (14,55)</i>	<i>110</i>	
Использование оральных контрацептивов Use of oral contraceptives					
Не используют Do not use	32 (78,05)	38 (71,70)	11 (68,75)	81	>0,05
<5 лет <5 years	6 (14,63)	9 (16,98)	2 (16,98)	17	
≥5 лет ≥5 years	3 (7,32)	6 (11,32)	3 (18,75)	12	
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>41 (37,27)</i>	<i>53 (48,18)</i>	<i>16 (14,55)</i>	<i>110</i>	
Использование внутриматочных спиралей Use of intrauterine devices					
Да Yes	1 (2,44)	4 (7,55)	2 (12,50)	7	>0,05
Нет No	40 (97,56)	39 (92,45)	14 (87,50)	103	
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>41 (37,27)</i>	<i>53 (48,18)</i>	<i>16 (14,55)</i>	<i>110</i>	
Курение Smoking					
Некурящие Non-smokers	21 (51,22)	26 (49,06)	8 (50,00)	55	>0,05
<10 сигарет в сутки <10 cigarettes per day	9 (21,95)	8 (15,09)	2 (12,50)	19	
≥10 сигарет в сутки ≥10 cigarettes per day	11 (26,83)	19 (35,85)	6 (37,50)	36	
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>41 (37,27)</i>	<i>53 (48,18)</i>	<i>16 (14,55)</i>	<i>110</i>	

ния несколькими типами ВПЧ. Частая смена половых партнеров ассоциируется с менее благоприятным экологическим составом вагинальной микробиоты, а бактериальный вагиноз является фактором риска развития и прогрессирования цервикальных неоплазий.

Международным агентством по изучению рака курение добавлено в список факторов, причинно связанных с неоплазиями шейки матки [14]. Никакой связи между курением и риском развития HSIL у участниц нашего исследования не наблюдалось. Это связано, по-видимому, с тем, что мы делили женщин



Группа / Group	HPV 16	HPV 31	HPV 33	HPV 35	HPV 52	HPV 58	HPV 18	HPV 39	HPV 45	HPV 59	HPV 68	HPV 51	HPV 56	HPV 66
Выздоровление / Recovery	14,63	2,44	7,32	9,76	7,32	7,32	12,20	0	9,76	2,44	2,44	0	7,32	0
Персистенция / Persistence	43,40	13,21	16,98	7,55	5,66	3,77	7,55	3,77	1,89	3,77	1,89	3,77	9,43	1,89
Прогрессирование / Progression	62,50	18,75	12,50	0	18,75	0	31,25	0	12,50	6,25	6,25	0	0	6,25
Всего / Total	35,45	10,00	12,73	7,27	8,18	4,55	12,73	1,82	6,36	3,64	2,73	1,82	7,27	1,82

Рис. 1. Распределение генотипов вируса папилломы человека (ВПЧ) в различных патологических группах

Fig. 1. Distribution of human papillomavirus (HPV) genotypes in various pathological groups

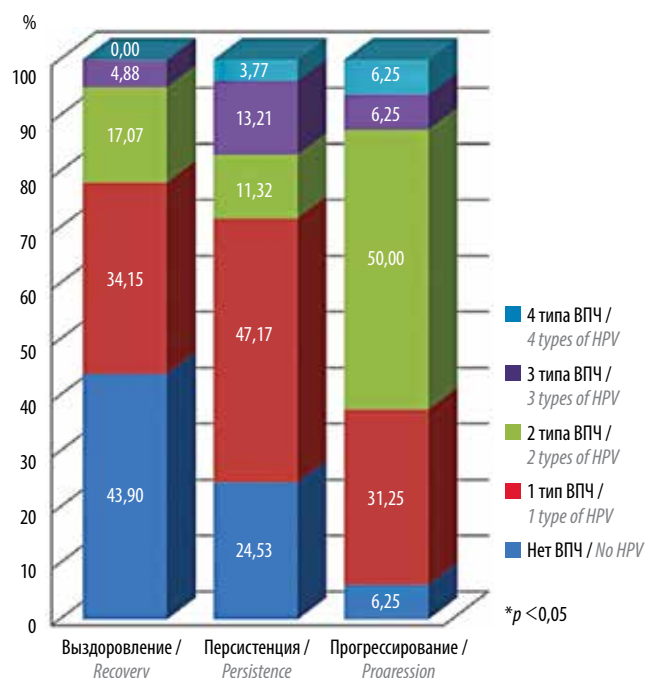


Рис. 2. Сравнение однократных и множественных инфекций, вызванных вирусом папилломы человека (ВПЧ), при различном течении, %

Fig. 2. Comparison of mono-infections and mixed infections caused by human papillomavirus (HPV) depending on the disease course, %

по интенсивности курения на курящих 10 и более сигарет в сутки, курящих менее 10 сигарет и некурящих, и не учитывали информацию о возрасте начала курения и длительности никотиновой интоксикации.

Долгосрочное использование гормональных контрацептивов является кофактором, способствующим прогрессированию от предраковых до злокачественных

поражений шейки матки [8]. Отсутствие связи между оральными контрацептивами и предопухолевыми изменениями в нашем исследовании мы объясняем низкой приверженностью к длительной гормональной контрацепции в популяции российских женщин.

На сегодняшний день остается спорным вопрос о роли барьерных методов контрацепции в развитии предраковых заболеваний и рака шейки матки. Некоторые исследователи отмечали, что презерватив не является высокоэффективным методом профилактики ВПЧ-инфекций [12], другие показали, что использование презервативов может снизить риск заражения вирусом [15]. Протективный эффект, наблюдаемый среди потребителей барьерных методов контрацепции, отражает защиту от инфицирования ВПЧ и не влияет на течение уже имеющихся предраковых заболеваний. Однако было высказано предположение о том, что использование презервативов может увеличить скорость регрессии поражений шейки матки [16]. Мы не обнаружили значимой связи между использованием барьерных методов контрацепции и исходами заболевания у женщин с LSIL. Противоречивость данных в отношении защитного эффекта от ВПЧ и влияния барьерных методов контрацепции на течение цервикальных неоплазий требует дальнейшего изучения этого вопроса.

Исследования, оценивающие связь между использованием внутриматочных спиралей и риском развития цервикальных неоплазий, немногочисленны и противоречивы [8, 10, 17]. Мы не выявили значимых ассоциаций этого метода контрацепции с исходами LSIL.

Общая частота инфицирования ВПЧ в настоящем исследовании оказалась выше по сравнению с другими

работами [18], но было вновь подтверждено преобладание ВПЧ-16, -33 и -18 [13, 19].

Клиническое значение обнаружения нескольких типов канцерогенов с точки зрения последующего риска все еще находится в стадии обсуждения. Исследование К. Л. Salazar и соавт. показало, что множественная ВПЧ-инфекция была обычным явлением и не увеличивала риск прогрессирования LSIL, что авторы объясняли более эффективными иммунными реакциями из-за конкуренции нескольких генотипов ВПЧ [20]. В настоящем исследовании, аналогично другим [21], сопоставление множественности генотипов ВПЧ с особенностями клинического течения LSIL показало увеличение разнообразия вирусной ДНК в группе прогрессирования по отношению к группам персистенции и выздоровления. Эти наблюдения свидетельствуют об общем способе передачи, биологических взаимодействиях между различными типами ВПЧ, а также особой восприимчивости некоторых женщин к инфицированию определенными типами ВПЧ [22].

Еще одним результатом нашего наблюдения стало выявление влияния типоспецифичности ВПЧ-инфекции на исход LSIL. Наряду с другими исследователями [23] мы показали, что ВПЧ-16 коррелирует с большим риском развития HSIL по сравнению с другими типами. Регрессия LSIL менее вероятна, если поражения связаны с ВПЧ-16. Изучение связей между течением заболевания и другими генотипами вируса не показало значимых различий.

Заключение

Таким образом, в нашем исследовании среди женщин репродуктивного возраста с диагнозом LSIL мы наблюдали, что большое количество искусственных абортов, практика рискованного сексуального поведения, наличие ВПЧ-16 и множественная ВПЧ-инфекция являются важными факторами персистенции LSIL и прогрессирования до HSIL. Понимание прогностической ценности клинико-анамнестических данных и ВПЧ-тестирования может быть полезно для ведения пациенток с LSIL.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bruni L., Diaz M., Castellsagué X. et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis* 2010;202(12):1789–99. DOI: 10.1086/657321.
2. Bosch F.X., Burchell A.N., Schiffman M. et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine* 2008;26(Suppl 10): 2008. DOI: 10.1016/j.vaccine.2008.05.064.
3. Rodriguez A.C., Schiffman M., Herrero R. et al. Rapid Clearance of Human Papillomavirus and Implications for Clinical Focus on Persistent Infections. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2008;100(7): 513–7. DOI: 10.1093/jnci/djn044.
4. Bogani G., Taverna F., Lombardo C. et al. Retrospective study of the influence of HPV persistence on outcomes among women with high-risk HPV infections and negative cytology. *Int J Gynecol Obstet* 2017;138(1):62–8. DOI: 10.1002/ijgo.12170.
5. Liu M., Yan X., Zhang M. et al. Influence of human papillomavirus infection on the natural history of cervical intraepithelial neoplasia 1: A meta-analysis. *Biomed Res Int* 2017;2017:1–9. DOI: 10.1155/2017/8971059.
6. De Sanjosé S., Brotons M., Pavón M.A. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018;47:2–13. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.015.
7. Castle P.E. A prospective study of high-grade cervical neoplasia risk among human papillomavirus-infected women. *Cancer Spectr Knowl Environ* 2002;94(18):1406–14. DOI: 10.1093/jnci/94.18.1406.
8. Roura E., Travier N., Waterboer T. et al. The influence of hormonal factors on the risk of developing cervical cancer and pre-cancer: results from the EPIC cohort. *PLoS One* 2016;11(1):e0147029. DOI: 10.1371/journal.pone.0147029.
9. Muñoz N., Franceschi S., Bosetti C. et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002;359(9312):1093–101. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08151-5.
10. Jensen K.E., Schmiedel S., Norrild B. et al. Parity as a cofactor for high-grade cervical disease among women with persistent human papillomavirus infection: A 13-year follow-up. *Br J Cancer* 2013;108(1):234–9. DOI: 10.1038/bjc.2012.513.
11. Remennick L.I. Induced abortion as cancer risk factor: a review of epidemiological evidence. *J Epidemiol Community Heal* 1990;44(4):259–64. DOI: 10.1136/jech.44.4.259.
12. Vaccarella S. Sexual behavior, condom use, and human papillomavirus: pooled analysis of the IARC human papillomavirus prevalence surveys. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(2):326–33. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0577.
13. Мзарелуа Г.М., Назарова Н.М., Некрасова М.Е. и др. Распространенность типов вируса папилломы человека у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями различной степени тяжести. *Акушерство и гинекология* 2018;(4):94–100. [Mzarelua G.M., Nazarova N.M., Nekrasova M.E. et al. Prevalence of HPV types in patients with cervical intraepithelial neoplasia of different severity. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology* 2018;(4):94–100. (In Russ.)]. DOI: 10.18565/aig.2018.4.94-100.
14. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog risks to humans* 2004;83:1–1438. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15285078>.
15. Winer R.L., Hughes J.P., Feng Q. et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 2006;354(25):2645–54. DOI: 10.1056/NEJMoa053284.
16. Skorstengaard M., Suhr J., Lynge E. Condom use to enhance regression of cervical intraepithelial neoplasia: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2019;20(1):473. DOI: 10.1186/s13063-019-3564-4.
17. Castellsagué X., Diaz M., Vaccarella S. et al. Intrauterine device use, cervical infection with human papillomavirus, and risk of cervical cancer: a pooled analysis

- of 26 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2011;12(11):1023–31.
DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70223-6.
18. Haldorsen T., Skare G.B., Ursin G., Bjørge T. Results of delayed triage by HPV testing and cytology in the Norwegian Cervical Cancer Screening Programme. *Acta Oncol (Madr)* 2015;54(2):200–9.
DOI: 10.3109/0284186X.2014.932433.
19. Мкртчян Л.С., Каприн А.Д., Иванов С.А. и др. Распространенность вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска при неопластических патологиях шейки матки. *Радиация и риск* 2018;27(3):55–64.
[Mkrтчian L.S., Kaprin A.D., Ivanov S.A. et al. Prevalence of high-risk carcinogenic human papillomavirus types in women with proved neoplastic lesions in the cervix. *Radiatsiya i risk = Radiat Risk* 2018;27(3):55–64. (In Russ.)].
DOI: 10.21870/0131-3878-2018-27-3-55-64.
20. Salazar K.L., Zhou H.S., Xu J. et al. Multiple human papilloma virus infections and their impact on the development of high-risk cervical lesions. *Acta Cytol* 2015;59(5):391–8.
DOI: 10.1159/000442512.
21. Schmitt M., Depuydt C., Benoy I. et al. Multiple human papillomavirus infections with high viral loads are associated with cervical lesions but do not differentiate grades of cervical abnormalities. *J Clin Microbiol* 2013;51(5):1458–64.
DOI: 10.1128/JCM.00087-13.
22. Méndez F., Muñoz N., Posso H. et al. Cervical coinfection with human papillomavirus (HPV) types and possible implications for the prevention of cervical cancer by HPV vaccines. *J Infect Dis* 2005;192(7):1158–65.
DOI: 10.1086/444391.
23. Bruni L., Albero G., Serrano B. et al. Human papillomavirus and related diseases in the world. Summary report 17 June 2019. IICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Available at: <https://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>.

Вклад авторов

Т.С. Присяжная: разработка дизайна работы, сбор данных, проведение исследований, анализ данных, написание рукописи;
В.А. Михайлюкова: сбор данных, проведение исследований;
И.В. Берлев: разработка дизайна, планирование исследований, написание рукописи;
А.В. Малек: разработка дизайна, проведение исследований.

Authors' contributions

T.S. Prisyazhnaya: developing the study design, data collection and analysis, performing the examinations, article writing;
V.A. Mikhaylyukova: data collection, performing the examinations;
I.V. Berlev: developing the study design, planning the examinations, article writing;
A.V. Malek: developing the study design, performing the examinations.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.С. Присяжная / T.S. Prisyazhnaya: <https://orcid.org/0000-0001-6550-8479>
А.В. Малек / A.V. Malek: <https://orcid.org/0000-0001-5334-7292>
И.В. Берлев / I.V. Berlev: <https://orcid.org/0000-0001-6937-2740>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (№ 11 от 01.11.2017). Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia (No. 11, 01.11.2017). All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 07.12.2020. **Принята к публикации:** 29.12.2020.

Article submitted: 07.12.2020. **Accepted for publication:** 29.12.2020.