

DOI: <https://doi.org/10.17816/aog633744>

# Факторы риска развития интраэпителиальных неоплазий шейки матки

М.А. Анисимова, Л.Н. Щербакова, А.Е. Бугеренко, М. Джайн, К.И. Кириллова, Л.М. Самоходская, О.Б. Панина

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Этиологическим фактором развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии признана персистенция вируса папилломы человека (ВПЧ). Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что ВПЧ-инфекция встречается гораздо чаще, чем интраэпителиальная неоплазия, поэтому тестирование на ВПЧ имеет умеренную специфичность и положительную прогностическую ценность для выявления цервикальной интраэпителиальной неоплазии высокой степени. На сегодняшний день не определена оптимальная стратегия сортировки ВПЧ-положительных женщин при скрининге с целью выявления тех, кто действительно находится в группе риска.

**Цель.** Оценка социально-экономических, поведенческих и коморбидных факторов, ассоциированных с повышением риска развития цервикальных интраэпителиальных неоплазий.

**Материал и методы.** Обследована 121 женщина, обратившаяся в медицинский научно-образовательный центр МГУ в 2022–2023 гг. У 66 женщин по данным мазка на онкоцитологию с шейки матки обнаружена норма (1-я группа — NILM), у 27 — цервикальная интраэпителиальная неоплазия лёгкой степени, (2-я группа — LSIL), у 28 — цервикальная интраэпителиальная неоплазия тяжёлой степени (3-я группа — HSIL). У всех пациенток проводили сравнительный анализ клинико-anamnestических данных, результатов жидкостной цитологии и ВПЧ-типирования. Статистический анализ проводили с использованием пакета программ MedCalc.

**Результаты.** Анализ данных показал, что риск развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии тяжёлой степени у пациенток старше 30 лет повышается в 5,4 раза, у курящих пациенток — в 3,4 раза, у пациенток, ведущих половую жизнь более 10 лет, — в 9,9 раза, у пациенток, имеющих четырёх и более половых партнёров, — в 6,3 раза, у пациенток, использующих в качестве контрацепции ППА, — в 4,1 раза, у пациенток с тремя и более беременностями в анамнезе — в 7,0 раз, у пациенток с ВПЧ-инфекцией — в 4,7 раза, в частности с ВПЧ 16-го типа — в 4,3 раза. У пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией достоверно чаще выявляли ВПЧ высокоонкогенного типа (88,9% при LSIL и 85,7% при HSIL против 56,1% — при NILM), при этом более чем у половины пациенток с HSIL выявляли 16-й тип ВПЧ.

**Заключение.** В исследуемой выборке пациенток риск развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии был ассоциирован с возрастом старше 30 лет, курением, продолжительностью половой жизни больше 10 лет, количеством половых партнёров больше четырёх, отсутствием барьерной контрацепции, наличием больше трёх беременностей и персистирующей инфекции ВПЧ высокоонкогенного типа, особенно с персистенцией ВПЧ 16-го типа.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека; цервикальная интраэпителиальная неоплазия; рак шейки матки; факторы риска.

## Как цитировать:

Анисимова М.А., Щербакова Л.Н., Бугеренко А.Е., Джайн М., Кириллова К.И., Самоходская Л.М., Панина О.Б. Факторы риска развития интраэпителиальных неоплазий шейки матки // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2024. Т. 11, № 4. С. 480–489.

DOI: <https://doi.org/10.17816/aog633744>

DOI: <https://doi.org/10.17816/aog633744>

# Risk factors for the onset of cervical intraepithelial neoplasia

Maria A. Anisimova, Liya N. Shcherbakova, Andrey E. Bugerenko, Mark Jain, Karina I. Kirillova, Larisa M. Samokhodskaya, Olga B. Panina

Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Persistent human papillomavirus (HPV) infection is a well-established cause of cervical intraepithelial neoplasia (CIN). Epidemiological studies show that while HPV infection is common, it is far more prevalent than CIN itself. Consequently, HPV testing exhibits moderate specificity and positive predictive value for detecting high-grade CIN. Currently, there is no optimal strategy for identifying HPV-positive women at high risk of CIN.

**AIM:** This study aims to assess the socioeconomic, behavioral, and comorbidity factors associated with an increased risk of developing cervical intraepithelial neoplasia.

**MATERIAL AND METHODS:** The study included 121 women who presented to the Medical Research and Education Center of Moscow State University in the period from 2022 to 2023. Pap-smear revealed normal data in 66 women (Group 1, NILM), mild cervical intraepithelial neoplasia in 27 (Group 2, LSIL), and severe cervical intraepithelial neoplasia in 28 (Group 3, HSIL). A comparative analysis of clinical data and medical history, data of liquid cytology and HPV typing was performed in all patients. Statistical analysis was performed using the MedCalc software package.

**RESULTS:** The analysis showed that the risk of severe cervical intraepithelial neoplasia increased 5.4-fold in patients aged >30 years, 3.4-fold in smokers, 9.9-fold in patients who had been sexually active for more than 10 years, 6.3-fold in patients who had  $\geq 4$  sexual partners, 4.1-fold in patients who used withdrawal method of contraception (coitus interruptus), 7.0-fold in patients who had  $\geq 3$  pregnancies, 4.7-fold in patients with HPV infection (in particular, 4.3-fold in women infected with HPV 16). Patients with cervical intraepithelial neoplasia had significantly greater probability to be infected with high-risk HPV types (88.9% in patients with LSIL and 85.7% in patients with HSIL vs. 56.1% in NILM women), in particular, HPV 16 was detected in more than half of patients with HSIL.

**CONCLUSION:** In this study sample, the risk of cervical intraepithelial neoplasia was associated with age over 30 years, smoking, duration of the sexual activity >10 years, number of sexual partners (>4), lack of barrier contraception, number of past pregnancies (>3), and persisting high-risk HPV infection, especially HPV 16.

**Keywords:** human papillomavirus; cervical intraepithelial neoplasia; cervical cancer; risk factors.

## To cite this article:

Anisimova MA, Shcherbakova LN, Bugerenko AE, Jain M, Kirillova KI, Samokhodskaya LM, Panina OB. Risk factors for the onset of cervical intraepithelial neoplasia. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2024;11(4):480–489. DOI: <https://doi.org/10.17816/aog633744>

DOI: <https://doi.org/10.17816/aog633744>

## 子宫颈上皮内瘤变的风险因素

Maria A. Anisimova, Liya N. Shcherbakova, Andrey E. Bugerenko, Mark Jain,  
Karina I. Kirillova, Larisa M. Samokhodskaya, Olga B. Panina

Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

### 摘要

**背景。**子宫颈上皮内瘤变的主要病因与人乳头瘤病毒（HPV）的持续感染密切相关。流行病学研究表明，HPV感染的发生率远高于子宫颈上皮内瘤变的发生率，因此，HPV检测在识别高等级子宫颈上皮内瘤变方面的特异性和阳性预测价值仍有限。目前，针对HPV阳性女性的筛查策略尚未明确，其关键在于识别真正处于高风险中的人群。

**研究目的。**评估与子宫颈上皮内瘤变风险增加相关的社会经济、行为及合并症因素。

**材料与方法。**研究对象包括121名于2022 - 2023年间前往莫斯科国立大学医学科学教育中心就诊的女性患者。根据宫颈细胞学检查结果，患者分为三组：第1组（NILM，66名）细胞学检查正常；第2组（LSIL，27名）轻度子宫颈上皮内瘤变；第3组（HSIL，28名）重度子宫颈上皮内瘤变。所有患者均接受了详细的病史调查、液基细胞学检查及HPV分型分析。统计分析使用MedCalc软件完成。

**结果。**数据分析显示，以下因素显著增加重度子宫颈上皮内瘤变的风险：年龄超过30岁（风险增加5.4倍）、吸烟（3.4倍）、性行为时间超过10年（9.9倍）、性伴侣数量超过4人（6.3倍）、使用体外排精法（Postcoital Pull-out Attempt, PPA）避孕（4.1倍）、妊娠次数达到3次及以上（7.0倍）、持续HPV感染（4.7倍），尤其是HPV 16型感染（4.3倍）。在子宫颈上皮内瘤变患者中，高危型HPV感染更为常见（LSIL组88.9%，HSIL组85.7%，NILM组56.1%），且超过一半的HSIL患者感染了HPV 16型。

**结论。**在研究样本中，子宫颈上皮内瘤变的风险与以下因素显著相关：年龄超过30岁、吸烟、性行为超过10年、性伴侣数量超过4人、缺乏屏障避孕、多次妊娠史以及持续高危型HPV感染（尤其是HPV 16型感染）。这些因素的识别对高危人群的筛查及干预具有重要意义。

**关键词：**人乳头瘤病毒；子宫颈上皮内瘤变；子宫颈癌；风险因素。

### 引用本文：

Anisimova MA, Shcherbakova LN, Bugerenko AE, Jain M, Kirillova KI, Samokhodskaya LM, Panina OB. 子宫颈上皮内瘤变的风险因素. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2024;11(4):480-489. DOI: <https://doi.org/10.17816/aog633744>

收到: 24.06.2024

接受: 25.07.2024

发布日期: 12.12.2024

## ОБОСНОВАНИЕ

Рак шейки матки входит в число ведущих онкологических заболеваний, ежегодно он выявляется у полумиллиона женщин во всем мире [1]. Основным этиологическим фактором развития рака шейки матки признана персистенция вируса папилломы человека (ВПЧ) [2, 3]. ВПЧ принадлежит к семейству *Papillomaviridae* — небольшой группе безоболочечных вирусов с геномом в виде кольцевой двуцепочечной ДНК [4]. Отношение вируса к тому или иному роду основано на идентичности нуклеотидных последовательностей в открытой рамке считывания основного капсидного белка L1 [5]. На сегодняшний день идентифицирован 231 тип ВПЧ. Все они подразделяются на *Alpha*-, *Beta*-, *Gamma*-, *Mu*- и *Nu*-папилломавирусы [6]. ВПЧ разных родов отличаются по своему тропизму к различным клеткам организма человека, что обусловлено спецификой взаимодействия капсидного белка L1 с поверхностью клетки. Канцерогенное действие подтверждено для пятнадцати типов ВПЧ: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 и 82-го [7]. Вирус инфицирует клетки базального слоя многослойного эпителия посредством микротравм или в зоне перехода плоского эпителия в железистый (зоне трансформации), в дальнейшем репликация его генома происходит одновременно с клеточной репликацией [8]. С учётом вирусного генеза рака шейки матки тестирование на ВПЧ стало важным диагностическим инструментом. Однако эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что ВПЧ-инфекция встречается гораздо чаще, чем цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN — cervical intraepithelial neoplasia), следовательно зачастую инфекция самостоятельно элиминируется, а многие транзиторные изменения на шейке матки регрессируют до нормального состояния в течение года [5]. Наличие временного интервала между инфицированием ВПЧ и клеточной трансформацией в геноме женщины предполагает, что причиной нарушения целостности ДНК могут быть внешние этиопатогенетические факторы [6, 7]. Изучение факторов, определяющих риск развития рака шейки матки, остаётся актуальным на сегодняшний день. Мы предполагаем, что модификация управляемых факторов риска позволит снизить частоту CIN и рака шейки матки.

**Цель исследования.** Оценка социально-экономических, поведенческих и коморбидных факторов, ассоциированных с повышением риска развития CIN.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Работа проводилась на базе медицинского научно-образовательного центра МГУ им. М.В. Ломоносова. В одномоментное исследование включена 121 женщина в возрасте от 21 года до 65 лет. На основании результатов

жидкостной цитологии согласно классификации по терминологической системе Бетесда (TBS — Terminology Bethesda System) были сформированы 3 группы пациенток: 1-я (контрольная группа) — пациентки с цитологическим заключением *negative for intraepithelial lesion or malignancy* — NILM ( $n=66$ ), 2-я — пациентки с *low-grade squamous intraepithelial lesions* — LSIL ( $n=27$ ), 3-я — пациентки с *high-grade squamous intraepithelial lesions* — HSIL ( $n=28$ ). Критериями включения в исследуемую группу было наличие в анамнезе ВПЧ высокоонкогенного типа. Из исследования исключены пациентки с раком шейки матки.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова (выписка из протокола заседания № 01/22 от 24 января 2022 г.).

Все пациентки, включённые в исследование, подписали информированное добровольное согласие.

### Методы исследования

Использовали следующие методы исследования: проспективное анкетирование, общеклинические, цитологические, ПЦР, кольпоскопические и гистологические методы. Оценку цитологических мазков с шейки матки осуществляли методом жидкостной цитологии по терминологической системе Бетесда (TBS — Terminology Bethesda System). Выделение ДНК из биоматериала проводили при помощи набора реагентов ПРОБА-НК-ПЛЮС (кат. номер Р-002/2, ДНК-технология, Россия). Выявление, типирование ВПЧ выполняли методом ПЦР в реальном времени с использованием набора реагентов HPV квант-21 (кат. номер R1-P317-S3/5, ДНК-технология, Россия). Обследование и ведение пациенток с выявленным цитологически HSIL основывалось на клинических рекомендациях Минздрава России «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки» от 2023 г. и American Society of Colposcopy and Cervical Pathology от 2023 г.

### Статистическая обработка данных

Статистический анализ проводили с использованием пакета программ MedCalc. Нормальность распределения определяли по критерию Шапиро–Уилка. Данные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения, медианы (минимум, максимум) или частоты (%). Для определения статистической значимости различий двух или нескольких относительных показателей (частоты) рассчитывали критерий  $\chi^2$  Пирсона и критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность для небольших выборок. Статистически значимыми считали значения при  $p < 0,05$ . Для определения факторов, предрасполагающих к CIN, была использована логистическая регрессия (метод Stepwise). В логистическую регрессию переменные включали при значении  $p$  меньше 0,05 и удаляли, если

значение вероятности превышало 0,1. Отношения шансов (ОШ) переменных представляли в виде шанса с расчётом 95% доверительного интервала (ДИ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Для определения факторов риска развития CIN были изучены следующие клинико-анамнестические параметры: возраст, ранее перенесённые заболевания и операции, гинекологический и акушерский анамнез, возраст менархе, возраст начала половой жизни, количество половых партнёров, методы контрацепции, а также наличие вредных привычек (табакокурения).

Возраст обследованных пациенток варьировал в диапазоне от 21 года до 65 лет, при этом средний возраст пациенток с цитологическим результатом соскоба

шейки матки NILM составил  $28,9 \pm 6,9$  года, во 2-й группе (LSIL) —  $27,6 \pm 6,6$  года, в 3-й группе (HSIL) —  $36,9 \pm 11,7$  года. В результате статистического анализа выявлено, что пациентки 3-й группы с HSIL были достоверно старше, чем пациентки из контрольной группы ( $p=0,001$ ).

При изучении анамнеза значимых различий в частоте экстрагенитальных и гинекологических заболеваний между тремя группами не выявлено. Структура экстрагенитальных и гинекологических заболеваний представлена в табл. 1.

При оценке частоты табакокурения обращает на себя внимание более высокий процент курящих женщин с HSIL по сравнению с контрольной группой (32,1% против 12,1%,  $p=0,022$ ,  $\chi^2=5,320$ ), различия в количестве женщин, употребляющих табак, между 1-й и 2-й группами были недостоверные (27,0% против 12,1%).

**Таблица 1.** Структура экстрагенитальных и гинекологических заболеваний

**Table 1.** Distribution of extragenital and gynecological diseases

Заболевания Diseases	1-я группа (NILM) Group 1 (NILM)		2-я группа (LSIL) Group 2 (LSIL)		3-я группа (HSIL) Group 3 (HSIL)	
	n=66		n=27		n=28	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Заболевания органов сердечно-сосудистой системы Cardiovascular diseases	4	6,1	5	18,5	3	10,7
Заболевания желудочно-кишечного тракта Gastrointestinal diseases	8	12,1	1	3,7	6	21,4
Заболевания лор-органов ENT diseases	4	6,1	2	7,4	2	7,1
Заболевания органов мочевого выделения Urinary system diseases	8	12,1	3	11,1	4	14,3
Эндокринологические заболевания Endocrine diseases	5	7,6	2	7,4	2	7,1
Офтальмологические заболевания Eye diseases	1	1,5	2	7,4	2	7,1
Заболевания опорно-двигательного аппарата Musculoskeletal diseases	2	3,0	0	0,0	3	10,7
Миома матки Uterine myoma	14	21,2	2	7,4	8	28,6
Эндометриоз Endometriosis	11	16,7	4	14,8	7	25,0
Гиперплазия/полипы эндометрия Endometrial hyperplasia/endometrial polyps	4	6,1	0	0,0	2	7,1
Синдром поликистозных яичников Polycystic ovary syndrome	5	7,6	1	3,7	0	0,0
Кольпит/цервицит Vaginitis/cervicitis	4	6,1	5	18,5	2	7,1
Бесплодие Infertility	0	0,0	2	7,4	0	0,0
Рецидивирующий бактериальный вагиноз Recurrent bacterial vaginosis	1	1,5	1	3,7	0	0,0

В анамнезе пациенток раннее начало половой жизни (до 18 лет) наблюдалось в 1-й группе у 18,2% пациенток, во 2-й группе — у 37,0%, в 3-й группе — у 28,6%. Средний возраст начала половой жизни в 1-й, 2-й и 3-й группах составил  $19,0 \pm 3,4$  года,  $18,8 \pm 2,2$  года и  $17,9 \pm 0,8$  года соответственно. Несмотря на тенденцию к более раннему началу половой жизни у женщин с CIN, статистической значимости с контрольной группой не получено. При оценке средней продолжительности половой жизни были выявлены различия между пациентками из группы с HSIL ( $19,1 \pm 10,6$  года) по сравнению с пациентками с NILM ( $9,1 \pm 6,0$  года) и LSIL ( $7,1 \pm 4,9$  года). Также статистически значимыми являлись различия в продолжительности половой жизни более 10 лет между 1-й и 3-й группами ( $p < 0,001$ ,  $\chi^2 = 6,630$ ): 82,1% и 31,8% соответственно. Для оценки сексуальной активности у пациенток были собраны данные о количестве половых партнёров. Пациентки из группы с HSIL достоверно чаще отмечали наличие четырёх и более половых партнёров, чем пациентки из контрольной группы (46,4% против 12,1%,  $p = 0,022$ ,  $\chi^2 = 6,635$ ). При изучении используемых методов контрацепции установлено, что процент использования презервативов снижался от группы пациенток с нормальной цитологической картиной соскобов с шейки матки к группе с HSIL: 48,5%, 33,3% и 25,0% соответственно. Пациентки контрольной группы достоверно чаще пациенток из группы с HSIL использовали при половых контактах презервативы ( $p = 0,035$ ,  $\chi^2 = 4,467$ ). В отношении показателей частоты использования комбинированных оральных контрацептивов (КОК) в группах не было выявлено статистически значимых различий у пациенток с NILM, LSIL, HSIL (24,2%, 25,9%, 14,3% соответственно,  $p > 0,05$ ). Анализ акушерского анамнеза показал, что в группе пациенток с HSIL достоверно больше женщин, у которых было 3 и более беременностей, чем в группе пациенток с NILM (25,0% против 4,5%,  $p = 0,004$ ,  $\chi^2 = 8,652$ ).

ВПЧ-типирование методом ПЦР выявило достоверные различия в наличии высокоонкогенных типов вируса у пациенток с LSIL и HSIL по сравнению с контрольной группой (88,9% и 85,7% против 56,1%  $p < 0,05$ ). Среди всех генотипов ВПЧ статистически значимая разница наблюдалась в частоте встречаемости ВПЧ 16-го типа между пациентками с HSIL и контрольной группой (24,2% против 53,6%,  $p = 0,006$ ,  $\chi^2 = 7,651$ ).

Был проведён логистический регрессионный анализ для прогнозирования CIN. Оказалось, что предрасполагающими факторами к HSIL являются возраст старше 30 лет (ОШ 5,4; 95% ДИ: 2,0–14,1), курение (ОШ 3,4; 95% ДИ: 1,2–10,2), длительность половой жизни более 10 лет (ОШ 9,9; 95% ДИ: 3,3–29,5), четыре и более половых партнёра (ОШ 6,3; 95% ДИ: 2,2–17,9), отсутствие барьерного метода контрацепции (ОШ 4,1; 95% ДИ: 1,6–10,5), три и более беременности (ОШ 7,0; 95% ДИ: 1,7–29,5), ВПЧ 16-го типа (ОШ 7,0; 95% ДИ: 1,7–29,5).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Ведущую роль в возникновении CIN занимает носительство ВПЧ, особенно 16-го и 18-го типов [4, 8]. В нашем исследовании у женщин с CIN достоверно чаще выявлялось носительство ВПЧ 16-го типа. Однако носительство ВПЧ даже 16-го типа не всегда приводит к развитию рака шейки матки. Вероятность прогрессирования CIN при персистенции ВПЧ связана с наличием факторов, которые можно разделить на 2 группы.

К первой группе параметров, предрасполагающих к возникновению HSIL, мы отнесли неуправляемые факторы: возраст старше 30 лет, носительство ВПЧ 16-го типа, длительность половой жизни более 10 лет. Около 80–90% инфекций, вызванных ВПЧ, являются транзиторными и спонтанно элиминируются в течение 12–24 мес. после инфицирования. Для трансформации эпителиальных клеток в CIN необходимо носительство ВПЧ высокоонкогенных типов более 7–10 лет [9]. Этим фактом объясняется и более старший возраст пациенток в группе с тяжёлыми CIN. Увеличение риска HSIL у пациенток с продолжительностью половой жизни более 10 лет, показанное в нашем исследовании, также связано с длительностью персистенцией ВПЧ. Возраст женщины учтён в алгоритме клинических рекомендаций по наблюдению и лечению пациенток с CIN, однако пациентки младше 29 лет, имевшие ранние половые контакты (до 18 лет), зачастую не проходят полноценного скрининга рака шейки матки, включающего не только цитологическое исследование, но и ВПЧ-тестирование [10]. Тем не менее наличия ВПЧ недостаточно для развития рака шейки матки, даже при длительной персистенции вируса [11].

К триггерным факторам, которые запускают переход ВПЧ из транзиторной в интегративную форму вируса, можно отнести ряд управляемых параметров: наличие вредных привычек, а именно употребление табака, большое количество половых партнёров, отсутствие барьерных методов контрацепции. В настоящем исследовании среди пациенток с HSIL курящих было достоверно больше, чем среди пациенток с NILM ( $p < 0,05$ ). Известно, что у курящих женщин вероятность персистенции ВПЧ и развития рака шейки матки примерно в 2 раза выше, чем у некурящих [12]. Многие авторы связывают это с обнаружением побочных продуктов табака в цервикальной слизи курящих женщин и повреждением ими ДНК клеток шейки матки, что может способствовать развитию рака [13]. К факторам, повышающим риск предраковых поражений шейки матки, также относят особенности полового поведения, а именно раннее начало половой жизни (до 18 лет), наличие большого количества сексуальных партнёров. Одним из методов снижения риска заражения ВПЧ и последующего развития рака шейки матки является применение барьерных методов контрацепции [9, 14]. Результаты статистического анализа показали, что пациентки с NILM достоверно чаще пациенток с HSIL

использовали презервативы ( $p < 0,05$ ). Помимо защитной роли барьерной контрацепции, в настоящее время активно обсуждается вклад КОК в генез CIN и рака шейки матки. Так, Loorik и соавт. [15] в исследовании, куда были включены 702 037 женщин со средним периодом наблюдения 9,7 года, доказали повышенный риск развития CIN3+ при использовании КОК и внутриматочных противозачаточных средств в сравнении с женщинами, не применяющими гормональные контрацептивы. В нашем исследовании не было выявлено статистически значимых различий в использовании КОК между группами ( $p > 0,05$ ). Отсутствие влияния КОК на риск развития рака шейки матки также продемонстрировано в исследовании Т.С. Присяжной и соавт. [6]. Известно, что риск рака шейки матки выше у пациенток с тремя и более беременностями в анамнезе, что связывают с длительной персистенцией ВПЧ на фоне физиологической иммуносупрессии у беременных [8]. В группе с HSIL достоверно больше женщин, у которых было три и более беременностей, чем в группе пациенток с NILM — 25,0% и 4,5% соответственно ( $p < 0,05$ ), что не противоречит данным отечественных и иностранных исследований [16, 17].

Таким образом, одним из методов профилактики развития CIN является модификация образа жизни: использование барьерной контрацепции, снижение числа сексуальных партнёров, отказ от курения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявление факторов риска CIN является социально-значимой задачей, позволяющей оптимизировать подходы к скринингу рака шейки матки. При сборе анамнеза врачу важно учитывать наличие у пациентки неуправляемых факторов риска. Персистенция ВПЧ 16-го типа у пациенток старше 30 лет и/или с продолжительностью половой жизни более 10 лет должна являться показанием для дополнительного кольпоскопического исследования эпителия шейки матки с проведением прицельной биопсии. Важное значение имеет профилактическая работа с управляемыми триггерными факторами, такими как отсутствие барьерной контрацепции, большое количество половых партнёров, курение. Дальнейшие исследования должны быть направлены не только на изучение факторов риска CIN, но и на эпигенетические механизмы регуляции генов экспрессии белков в клетках цервикального эпителия.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** М.А. Анисимова — курация пациентов, анализ данных, обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста статьи; Л.Н. Щербакова — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, редактирование статьи; А.Е. Бугеренко — курация, хирургическое лечение пациента, редактирование статьи; М. Джайн — выполнение лабораторных исследований, обзор литературы, сбор и анализ

литературных источников, К.И. Кириллова — выполнение лабораторных исследований, написание текста и редактирование статьи, Л.М. Самоходская — выполнение лабораторных исследований, редактирование статьи, О.Б. Панина — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Источник финансирования.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова, с использованием оборудования, приобретённого за счёт средств Программы развития Московского университета, обособленное подразделение «Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова» (Per. № НИОКТР 123032800016-2 инв. № 2023.0708.011).

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Информированное согласие на участие в исследовании.** Все участники до включения в исследование добровольно подписали форму информированного согласия, утверждённую в составе протокола исследования этическим комитетом. Исследование выполнялось в рамках диссертационной работы М.А. Анисимовой и его проведение согласовано с локальным этическим комитетом медицинского научно-образовательного центра МГУ им. М.В. Ломоносова.

## ADDITIONAL INFO

**Authors' contribution.** M.A. Anisimova provided patient supervision, analyzed data, reviewed the literature sources, collected and analyzed literature sources, wrote the manuscript; L.N. Shcherbakova reviewed the literature, collected and analyzed literature sources, edited the manuscript; A.E. Bugerenko provided supervision and surgical treatment of patients, edited the manuscript; M. Jain performed laboratory testing, reviewed the literature, collected and analyzed literature sources; K.I. Kirillova performed laboratory testing, wrote and edited the manuscript; L.M. Samokhodskaya performed laboratory testing, edited the manuscript; O.B. Panina reviewed the literature, collected and analyzed literature sources, wrote and edited the manuscript. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work).

**Funding source.** The work was conducted within the framework of the state assignment of Federal State Budgetary Education Institution for Higher Education M.V. Lomonosov Moscow State University, with the use of the equipment purchased at the expense of the Moscow University Development Program, autonomous division Medical Research and Education Center at M.V. Lomonosov Moscow State University (Ref.No. NIOCTR 123032800016-2 ID 2023.0708.011).

**Competing interests.** The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from all the study participants before the study screening in according to the study protocol approved by the local ethic committee. The research

was conducted as part of the dissertation of M.A. Anisimova and was approved by the local ethical committee of the Medical Research and Education Center at M.V. Lomonosov Moscow State University.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Singh D., Vignat J., Lorenzoni V., et al. Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO global cervical cancer elimination initiative // *Lancet Glob Health*. 2023. Vol. 11, N 2. P. e197–e206. doi: 10.1016/S2214-109X(22)00501-0
- Kaczmarek M., Baj-Krzyworzeka M., Bogucki Ł., Dutsch-Wicherek M. HPV-related cervical cancer and extracellular vesicles // *Diagnostics*. 2022. Vol. 12, N 11. P. 2584. doi: 10.3390/diagnostics12112584
- Ершов В.А. Концепции генеза ВПЧ-ассоциированной цервикальной неоплазии // *Новости клинической цитологии России*. 2021. Т. 25, № 1. С. 20–29. EDN: KTZKMN doi: 10.24412/1562-4943-2021-1-0004
- Файзулов Е.Б., Каира А.Н., Узбеков Т.Р., и др. Распространённость папилломавирусов человека высокого и низкого онкогенного риска на территории Российской Федерации // *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2021. Т. 39, № 4. С. 39–47. EDN: BJPTLV doi: 10.17116/molgen20213904139
- 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 Gynaecol Obstet*. 2017. Vol. 138, N 1. P. 62–68. doi: 10.1002/ijgo.12170
- 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. Т. 17, № 1. С. 45–52. EDN: MLWJSR doi: 0.17650/1994-4098-2021-17-1-45-52
- Bowden S.J., Douglarakis T., Bouras E., et al. Risk factors for human papillomavirus infection, cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer: an umbrella review and follow-up Mendelian randomisation studies // *BMC Medicine*. 2023. Vol. 21, N 1. P. 274. doi: 10.1186/s12916-023-02965-w
- Hortlund M., Mol T., Pol F.V., et al. Human papillomavirus load and genotype analysis improves the prediction of invasive cervical cancer // *Int J Cancer*. 2021. Vol. 149, N 3. P. 684–691. doi: 10.1002/ijc.33519
- Lam J.U.H., Rebolj M., Dugue P.A., et al. Condom use in prevention of human papillomavirus infections and cervical neoplasia: systematic review of longitudinal studies // *J Med Screen*. 2014. Vol. 21, N 1. P. 38–50. doi: 10.1177/0969141314522454
- Приказ Минздрава России от 20.10.2020 г. № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология». Номер опубликования: 0001202011130037. Дата опубликования: 13.11.2020. Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202011130037>
- Feng Q., Balasubramanian A., Hawes S.E., et al. Detection of hypermethylated genes in women with and without cervical neoplasia // *J Natl Cancer Inst*. 2005. Vol. 97, N 4. P. 273–282. doi: 10.1093/JNCI/DJI041
- Wei L., Griego A.M., Chu M., Ozbun M.A. Tobacco exposure results in increased E6 and E7 oncogene expression, DNA damage and mutation rates in cells maintaining episomal human papillomavirus 16 genomes // *Carcinogenesis*. 2014. Vol. 35, N 10. P. 2373–2381 doi: 10.1093/carcin/bgu156
- Stumbar S.E., Stevens M., Feld Z. Cervical cancer and its precursors: a preventative approach to screening, diagnosis, and management // *Prim Care*. 2019. Vol. 46, N 1. P. 117–134. doi: 10.1016/j.pop.2018.10.011
- Ануфриева В.Г., Лебеденко Е.Ю., Гайда О.В., и др. Управляемые факторы риска прогрессии ВПЧ-ассоциированных цервикальных плоскоклеточных интраэпителиальных неоплазий // *Медицинский вестник Юга России*. 2022. Т. 13, № 2. С. 34–43. EDN: FHPXMW doi: 10.21886/2219-8075-2022-13-2-34-43
- Loopik D.L., IntHout J., Melchers W.J.G., et al. Oral contraceptive and intrauterine device use and the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade III or worse: a population-based study // *Eur J Cancer*. 2020. Vol. 124. P. 102–109. doi: 10.1016/j.ejca.2019.10.009
- Леваков С.А., Шешукова Н.А., Дабаган Л.С. Распространённость и факторы риска цервикальных интраэпителиальных неоплазий // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2017. Т. 16, № 5. С. 94–100. EDN: ZUKEVJ doi: 10.20953/1726-1678-2017-5-94-100
- Pimple S., Mishra G. Cancer cervix: epidemiology and disease burden // *Cytojournal*. 2022. Vol. 19. P. 21. doi: 10.25259/CMAS\_03\_02\_2021

## REFERENCES

- Singh D, Vignat J, Lorenzoni V, et al. Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO global cervical cancer elimination initiative. *Lancet Glob Health*. 2023;11(2):e197–e206. doi: 10.1016/S2214-109X(22)00501-0
- Kaczmarek M, Baj-Krzyworzeka M, Bogucki Ł, Dutsch-Wicherek M. HPV-related cervical cancer and extracellular vesicles. *Diagnostics*. 2022;12(11):2584. doi: 10.3390/diagnostics12112584
- Ershov VA. Concepts of the genesis of HPV-associated cervical cancer. *Russian News of Clinical Cytology*. 2021;25(1):20–29. EDN: KTZKMN doi: 10.24412/1562-4943-2021-1-0004
- Faizuloev EB, Kaira AN, Uzbekov TR, et al. The prevalence of high- and low-risk human papillomaviruses in the Russian Federation. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2021;39(4):39–47. EDN: BJPTLV doi: 10.17116/molgen20213904139
- 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 Gynaecol Obstet.* 2017;138(1):62–68. doi: 10.1002/ijgo.12170
6. Prisyazhnaya TS, Mikhaylyukova VA, Berlev IV, Malek AV. Risk factors modulating the course of low-grade squamous intraepithelial lesions in women of reproductive age. *Tumors of the Female Reproductive System.* 2021;17(1):45–52. EDN: MLWJSR doi: 0.17650/1994-4098-2021-17-1-45-52
  7. Bowden SJ, Doulgeraki T, Bouras E, et al. Risk factors for human papillomavirus infection, cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer: an umbrella review and follow-up Mendelian randomisation studies. *BMC Medicine.* 2023;21(1):274. doi: 10.1186/s12916-023-02965-w
  8. Hortlund M, Mol T, Pol FV, et al. Human papillomavirus load and genotype analysis improves the prediction of invasive cervical cancer. *Int J Cancer.* 2021;149(3):684–691. doi: 10.1002/ijc.33519
  9. Lam JUH, Rebolj M, Dugue PA, et al. Condom use in prevention of human papillomavirus infections and cervical neoplasia: systematic review of longitudinal studies. *J Med Screen.* 2014;21(1):38–50. doi: 10.1177/0969141314522454
  10. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 10/20/2020 No. 1130n “On approval of the Procedure for providing medical care in the field of obstetrics and gynecology”. Publication number: 0001202011130037. Date of publication: 11/13/2020. Available from: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202011130037> (In Russ.)
  11. Feng Q, Balasubramanian A, Hawes SE, et al. Detection of hypermethylated genes in women with and without cervical neoplasia. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(4):273–282. doi: 10.1093/JNCI/DJI041
  12. Wei L, Griego AM, Chu M, Ozbun MA. Tobacco exposure results in increased E6 and E7 oncogene expression, DNA damage and mutation rates in cells maintaining episomal human papillomavirus 16 genomes. *Carcinogenesis.* 2014;35(10): 2373–2381. doi: 10.1093/carcin/bgu156
  13. Stumbar SE, Stevens M, Feld Z. Cervical cancer and its precursors: a preventative approach to screening, diagnosis, and management. *Prim Care.* 2019;46(1):117–134. doi: 10.1016/j.pop.2018.10.011
  14. Anufrieva VG, Lebedenko EY, Gaida OV, et al. Manageable risk factors for progression of HPV-associated cervical intraepithelial neoplasia. *Medical Herald of the South of Russia.* 2022;13(2):34–43. EDN: FHPXMW doi: 10.21886/2219-8075-2022-13-2-34-43
  15. Loopik DL, IntHout J, Melchers WJG, et al. Oral contraceptive and intrauterine device use and the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade III or worse: a population-based study. *Eur J Cancer.* 2020;124:102–109. doi: 10.1016/j.ejca.2019.10.009
  16. Levakov SA, Sheshukova NA, Dabagyan LS. Prevalence and risk factors of cervical intra-epithelial neoplasia. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2017;16(5):94–100. EDN: ZUKEVJ doi: 10.20953/1726-1678-2017-5-94-100
  17. Pimple S, Mishra G. Cancer cervix: epidemiology and disease burden. *Cytojournal.* 2022;19:21. doi: 10.25259/CMAS\_03\_02\_2021

## ОБ АВТОРАХ

**\*Анисимова Мария Андреевна**, аспирант;  
адрес: Россия, 121108, Москва, ул. Малая Филевская, д. 22, кв. 2;  
ORCID: 0009-0002-6081-5597;  
eLibrary SPIN: 9561-8400;  
e-mail: manecha35@mail.ru

**Щербакова Лия Ниязовна**, д-р мед. наук, профессор;  
ORCID: 0000-0003-2681-4777;  
eLibrary SPIN: 3138-4565;  
e-mail: liya.fbm@gmail.com

**Бугеренко Андрей Евгеньевич**, д-р мед. наук, доцент;  
ORCID: 0000-0001-5691-7588;  
eLibrary SPIN: 5827-0440;  
e-mail: jeddit@yandex.ru

**Джайн Марк**, старший научный сотрудник;  
ORCID: 0000-0002-6594-8113;  
eLibrary SPIN: 3783-4441;  
e-mail: jain-mark@outlook.com

**Кириллова Карина Игоревна**, научный сотрудник;  
ORCID: 0000-0002-0873-7387;  
eLibrary SPIN: 4440-1859;  
e-mail: dkkirilova@gmail.com

**Самоходская Лариса Михайловна**, канд. мед. наук;  
ORCID: 0000-0001-6734-3989;  
eLibrary SPIN: 5404-6202;  
e-mail: slm@fbm.msu.ru

## AUTHORS' INFO

**\*Maria A. Anisimova**, Graduate Student;  
address: 22 Malaya Filevskaya Str., apt. 2, 121108 Moscow, Russia;  
ORCID: 0009-0002-6081-5597;  
eLibrary SPIN: 9561-8400;  
e-mail: manecha35@mail.ru

**Liya N. Shcherbakova**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;  
ORCID: 0000-0003-2681-4777;  
eLibrary SPIN: 3138-4565;  
e-mail: liya.fbm@gmail.com

**Andrey E. Bугеренко**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Assistant Professor;  
ORCID: 0000-0001-5691-7588;  
eLibrary SPIN: 5827-0440;  
e-mail: jeddit@yandex.ru

**Mark Jain**, Senior Research Associate;  
ORCID: 0000-0002-6594-8113;  
eLibrary SPIN: 3783-4441;  
e-mail: jain-mark@outlook.com

**Karina I. Kirillova**, Research Associate;  
ORCID: 0000-0002-0873-7387;  
eLibrary SPIN: 4440-1859;  
e-mail: dkkirilova@gmail.com

**Larisa M. Samokhodskaya**, MD, Cand. Sci. (Medicine);  
ORCID: 0000-0001-6734-3989;  
eLibrary SPIN: 5404-6202;  
e-mail: slm@fbm.msu.ru

**Панина Ольга Борисовна**, д-р мед. наук, профессор;  
ORCID: 0000-0003-1397-6208;  
eLibrary SPIN: 2105-6871;  
e-mail: olgapanina@yandex.ru

**Olga B. Panina**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;  
ORCID: 0000-0003-1397-6208;  
eLibrary SPIN: 2105-6871;  
e-mail: olgapanina@yandex.ru

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author