

Уральский медицинский журнал. 2021. Т. 20, № 4. С. 24-30.
Ural medical journal. 2021; Vol. 20, no 4. P. 24-30

Научная статья
УДК: 618.146-007.17:616-006.52
DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-4-24-30

ВИРУСНАЯ НАГРУЗКА КАК ФАКТОР ПЕРСИСТЕНЦИИ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ПРИ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЯХ I СТЕПЕНИ

Ольга Павловна Виноградова¹, Наталья Анатольевна Андреева²,
Ольга Викторовна Епифанова¹

^{1,3} ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Минздрава России, Пензенский институт усовершенствования врачей, Пенза, Россия

² Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева,
Саранск, Россия

¹ o_vinogradova69@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9094-8772>

² andreeva_77@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2207-7039>

³ epifanova.vrt@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3961-809X>

Аннотация

Введение. Вирусная антигенная нагрузка способна оказывать влияние на характер инфекционного ответа, приводящего к элиминации вируса либо к хронизации процесса, а в некоторых случаях — прогрессирующему течению заболевания. **Цель исследования** — изучение взаимосвязи типов вирусной нагрузки вируса папилломы человека с возрастом пациентки при цервикальной интраэпителиальной неоплазии шейки матки I степени. **Материалы и методы.** Обследованы 86 пациенток с вирусом папилломы-индуцированной цервикальной интраэпителиальной неоплазией I степени по результату жидкостной онкоцитологии. Проанализирована частота встречаемости генотипов вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска у данной группы женщин с учетом вирусной нагрузки методом полимеразной цепной реакции с гибридационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени. Проведены исследования взаимосвязи вирусной нагрузки вируса папилломы человека и возраста пациентки с дальнейшим прогнозированием регресса или прогрессирования патологии шейки матки. **Результаты.** В ходе проведенного исследования было установлено, что у пациенток до 30 лет с цервикальной интраэпителиальной неоплазией I степени, ассоциированной папилломавирусной инфекцией, отмечается снижение вирусной нагрузки спустя 12 месяцев наблюдения в 30,2%, у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией I степени более старшего возраста — в 9,3%. **Дискуссия.** Тактика ведения цервикальных интраэпителиальных неоплазий I степени, ассоциированных папилломавирусной инфекцией, зависит в большей мере от возраста пациенток, а также от степени вирусной нагрузки. У молодых пациенток, имеющих ближайшие репродуктивные планы, возможна выжидательная тактика с динамическим наблюдением в течение 12 месяцев без применения медикаментозной терапии ввиду вероятной спонтанной элиминации вируса папилломы человека в течение года. Результаты исследования свидетельствуют о более высокой частоте элиминации вируса папилломы человека при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях I степени у женщин до 30 лет. **Заключение.** При цервикальной интраэпителиальной неоплазии I степени у женщин до 40 лет наиболее часто отмечается инфицированность несколькими типами вируса папилломы человека (16, 18, 31, 51) с клинически значимой вирусной нагрузкой (более $4,69 \pm 0,07 \lg$ ВПЧ на 100 тыс. клеток). В группе старшего репродуктивного возраста (40-49 лет) ВПЧ ВКР встречается реже в 6,90%. При этом главенствующая роль принадлежит 16 типу, получившему распространение в 69,7% случаев.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, цервикальная слизь, вирусная нагрузка.

Для цитирования: Виноградова, О. П. Вирусная нагрузка как фактор персистенции папилломавирусной инфекции при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях I степени / О. П. Виноградова, Н. А. Андреева, О. В. Епифанова // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 24-30. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-24-30>.

@ Виноградова О.П., Андреева Н.А., Епифанова О.В., 2021

VIRAL LOAD AS A FACTOR OF PERSISTENCE OF PAPILLOMAVIRUS INFECTION IN CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA GRADE IOlga P. Vinogradova¹, Natalya A. Andreeva², Olga V. Epifanova³^{1,3} Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russia² National Research Mordovia State University, Saransk, Russia¹ o_vinogradova69@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9094-8772>² andreeva_77@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2207-7039>³ epifanova.vrt@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3961-809X>**Abstracts**

Introduction. The viral antigenic load can influence the nature of the infectious response, leading to elimination of the virus or to chronicity of the process, and in some cases to the progressive course of the disease. The aim of the study was to investigate the relationship between the types of viral load of human papillomavirus and the age of a patient with cervical intraepithelial neoplasia grade I. **Material and methods.** 86 patients with cervical papillomavirus-induced cervical intraepithelial neoplasia grade I by liquid oncocytology were examined. The frequency of human papillomavirus genotypes of high carcinogenic risk in this group of women was analyzed taking into account the viral load by polymerase chain reaction with real-time hybridization-fluorescence detection. The correlation between the viral load of the human papillomavirus and the age of the patient with further prediction of the regression or progression of cervical pathology was studied. **Results.** This study found that female patients under 30 years of age with cervical intraepithelial neoplasia grade I associated with papillomavirus infection showed a decrease in viral load after 12 months of follow-up in 30.2%, and in patients with cervical intraepithelial neoplasia grade I of older age — in 9.3%. **Discussion.** The management tactics for grade I cervical intraepithelial neoplasia associated with papillomavirus infection depends largely on the age of the patients and the degree of viral load. In young patients with immediate reproductive plans, a wait-and-see approach with dynamic observation for 12 months without drug therapy is possible in view of the probable spontaneous elimination of the human papillomavirus within a year. The results of the study suggest a higher rate of human papillomavirus elimination in cervical intraepithelial neoplasia grade I in women under 30 years of age. **Conclusion.** In cervical intraepithelial neoplasia of degree I in women under 40, infection with several types of the human papilloma virus (16, 18, 31, 51) with a clinically significant viral load (over 4.69±0.07 HPV per 100,000 cells) was found most frequently. In the group of the older reproductive age (40-49 years old), HPV HCC is less frequent in 6.90%. And the predominant role belongs to type 16, which was spread in 69.7% of cases.

Keywords: human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, cervical mucus, viral load.

For citation:

Vinogradova, O. P. Viral load as a factor of persistence of papillomavirus infection in cervical intraepithelial neoplasia grade I / O. P. Vinogradova, N. A. Andreeva, O. V. Epifanova // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (4). – P. 24-30. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-24-30>.

ВВЕДЕНИЕ

Ежедневно в практической работе врача акушера-гинеколога приходится сталкиваться с патологиями шейки матки, а именно с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями (ЦИН, CIN — cervical intraepithelial neoplasia), этиологическим фундаментом которых является папилломавирусная инфекция (ПВИ).

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, или плоскоклеточное интраэпителиальное повреждение, является самой частой морфологической формой предрака и занимает промежуточное положение между нормальным эпителием шейки матки и раком in situ. Это группа заболеваний представляет предраковое состояние, предшествующее развитию инвазивного рака шейки матки (РШМ). При цервикальной интраэпителиальной неоплазии наблюдается нарушение созревания и дифференцировки клеток многослойного плоского эпителия [1, 2].

По классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), предложенной в 1982 году, выделяют три степени CIN:

CIN I. Представляет собой легкую степень поражения, которая характеризуется нарушением дифференцировки многослойного плоского эпителия с умеренной пролиферацией клеток базального слоя. Цитологически присутствуют дискариоз а также умеренный койлоцитоз. При этом поражение затрагивает обычно не более трети толщи эпителия от базального слоя. Ввиду глубины поражения не всегда можно с точностью найти измененные клетки. Именно поэтому информативность цитологического исследования при данной форме не всегда отражает истинную картину и составляет не более 60-70%.

CIN II. Является умеренной степенью интраэпителиального поражения, захватывающего половину слоя эпителиального пласта, начиная от базальной мембраны.

CIN III. Относится к выраженной или тяжелой степени поражения. Эта степень занимает более 50% глубины эпителия и гистологически характеризуется выраженными изменениями клеток. Имеются патологические митозы, нарушение соотношения расположения элементов в клетках, гигантские гиперхромные ядра [3, 4].

Любой случай инвазивного рака есть результат упущенных возможностей диагностики и лечения CIN [5]. Развитие инвазивного рака занимает обычно 10-20 лет. В связи с этим можно говорить о том, что РШМ является потенциально предотвратимым заболеванием при выявлении на стадии доброкачественных и предраковых состояний шейки матки.

Широкое распространение РШМ отмечено в развивающихся странах, на которые приходится 78% наблюдений. По оценкам ВОЗ, более 85% от более чем 311 000 ежегодных случаев смерти от рака шейки матки происходят в странах с низким и средним уровнем дохода.

Заболеваемость населения территорий России РШМ стремительно растет. Абсолютное число вновь зарегистрированных случаев РШМ по Российской Федерации за 2019 составило 17 503. Причем наибольшее количество случаев, рассчитанное на 100 тыс. населения, выявлено в Дальневосточном федеральном округе (грубый показатель составил 31,33). Среднегодовой темп прироста — 1,98%, прирост в целом составил 22,26% [6, 7].

Число женщин, больных раком шейки матки, стремительно растет, причем зачастую это сексуально активная часть мирового населения с пиком в возрастной категории от 16 до 25 лет, то есть это те пациентки, кто еще, возможно, не выполнил свою репродуктивную функцию. Также растет число погибших, сейчас это основная причина смерти среди всех онкологических пациентов в возрасте 25–40 лет.

Ввиду того, что длительная персистенция вируса папилломы человека (ВПЧ) создает условия для неогенеза, детальное его изучение не только не теряет своей актуальности, но и имеет огромную медицинскую и социальную значимость. Это заставляет искать новые пути решения проблемы профилактики, диагностики и лечения ассоциированных с ВПЧ заболеваний [8]. Вирус папилломы человека является самой распространенной инфекцией среди всех инфекций, передающихся половым путем. Существуют разноречивые данные относительно распространенности различных типов ВПЧ по регионам и их связи с развитием предраковых заболеваний шейки матки.

На основании метаанализа по частоте встречаемости различных типов ВПЧ в генезе рака все они разделены на группы по степени канцерогенного риска. Так, в группу высокого канцерогенного риска относят типы ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 и 59. Типы 6, 11, 42, 43, 44 составляют группу низкого канцерогенного риска. Типы ВПЧ 26, 30, 34, 53, 66, 67, 70 занимают промежуточное положение и являются, вероятно, канцерогенными [9, 10, 11].

ВПЧ инфицированы, по разным источникам, от 50 до 80% населения, однако у 70-80% из них вирус элиминируется через 12-24 месяцев от момента заражения, чаще в молодом возрасте [12]. Согласно литературным данным, инфицирование ВПЧ является недостаточным условием для возникновения рака шейки матки (РШМ), и главным фактором риска выступает именно персистенция онкогенных типов ВПЧ [13, 14, 15].

Вирусная антигенная нагрузка способна оказывать влияние на характер инфекционного ответа, приводящего к элиминации вируса, либо к хронизации процесса, а в некоторых случаях и прогрессирующему течению заболевания [16, 17].

В связи с чем представляется большой интерес к изучению взаимосвязи типа ВПЧ, вирусной нагрузки со степенью CIN, а также возрастом пациентки.

Согласно клиническим рекомендациям «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки» от 2020 г., рекомендуется динамическое наблюдение с использованием цитологического исследования микрореферата шейки матки один раз в шесть месяцев в течение 18-24 месяцев при LSIL (с целью раннего выявления прогрессирования).

У молодых и/или планирующих беременность пациенток с морфологически подтвержденным диагнозом LSIL (признаки ВПЧ инфекции, койлоцитоз, CIN I) предпочтительна выжидательная тактика с динамическим наблюдением за состоянием шейки матки в течение 18-24 месяцев в виде цитологического контроля один раз в шесть месяцев и ВПЧ тестирования один раз в 12 месяцев.

Хирургическое лечение рекомендуется в случае отсутствия регрессии через 18-24 месяцев. Рекомендуется деструктивное или эксцизионное лечение (в зависимости от типа ЗТ) при сохранении поражений, соответствующих CIN I более 18-24 месяцев с целью профилактики прогрессирования [18, 19].

Цель исследования — изучение взаимосвязи типов вирусной нагрузки ВПЧ с возрастом пациентки при цервикальной интраэпителиальной неоплазией шейки матки I степени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведено обследование 272 женщин репродуктивного возраста с патологией шейки матки и наличием ВПЧ высокого онкогенного риска (ВПЧ ВКР), обратившихся в амбулаторно-поликлиническое учреждение к врачу акушеру-гинекологу как на профилактический прием, так и с предъявлением неспецифических жалоб. Возраст обследованных женщин варьировал от 19 до 49 лет.

Исследование является проспективным наблюдательным. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

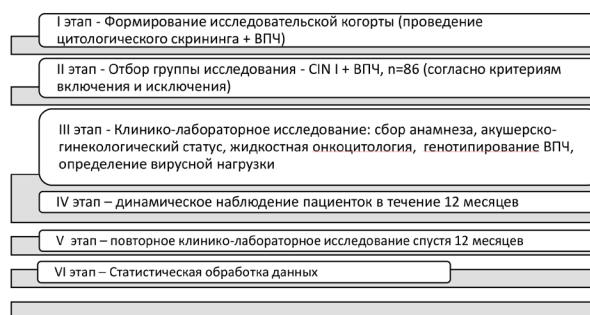


Рис. 1. Дизайн исследования

Критерии включения в исследование:

- 1) наличие репликации вирусов ВПЧ высокого риска в цервикальном канале, установленное методом полимеразной цепной реакции (ПЦР);
- 2) CIN I;
- 3) адекватная контрацепция женщин детородного возраста;
- 4) письменное информированное добровольное согласие;
- 5) комплаентность пациенток.

Критерии исключения:

- 1) беременность, лактация;
- 2) женщины с CIN II, CIN III и раком in situ;
- 3) наличие декомпенсированных заболеваний или острых состояний, способных существенно повлиять на результат исследования;
- 4) острая и хроническая почечная и печеночная недостаточность;
- 5) женщины, получающие другую противовирусную и иммуномодулирующую терапию;
- 6) сопутствующие психические заболевания;
- 7) симптомы любого инфекционного заболевания;
- 8) наличие других инфекций, передающихся половым путем;
- 9) участие в любом другом клиническом испытании за последние 3 месяца.

Учитывались критерии выведения из исследования:

- 1) появление в процессе исследования критериев исключения;
- 2) индивидуальная непереносимость препарата в ходе исследования;
- 3) несоблюдение режима приема препарата;
- 4) решение забеременеть;
- 5) злоупотребление алкоголем или наркотическими средствами;
- 6) по усмотрению исследователя, если тот считает, что продолжение исследования наносит вред пациенту;
- 7) наличие медицинских показаний или возникновение нежелательных явлений, которые могут быть расценены как связанные с применением медикаментозного препарата;
- 8) решение пациента прекратить свое участие в исследовании.

Все пациентки, принявшие участие в исследовании, вначале были ознакомлены с используемыми методами обследования и подписали добровольное информированное согласие на проведение комплекса обследования. В работе с пациентками соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией ВМА «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека» (с поправками 2008 г.), «Правилами клинической практики в Российской Федерации» (приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 266 от 19.06.2003), Национальным стандартом РФ «Надлежащая клиническая практика» (2005). Оценка клинического состояния пациенток проводили на основе данных обследования согласно приказу Минздрава России от 01.11.2012 № 572Н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

Всем женщинам был проведен лабораторный скрининг на наличие ВПЧ высокого риска. Материал для исследования забирали путем соскоба эпителиальных клеток цервикального канала одноразовыми цитощеточками. Выделение ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска проводили методом ПЦР в режиме «реального времени» с помощью набора реагентов.

В качестве «золотого стандарта» диагностики интраэпителиальных неоплазий со слизистой цервикального канала и влагалищной части шейки матки и оценки результата в соответствии с классификацией Bethesda использовали метод жидкостной онкоцитологии [20, 21, 22].

Для цитологического исследования материал забирали из цервикального канала, переходной зоны и экзоцервикса с помощью одноразовой эндоцервикальной щеточки. Взятие материала осуществляли строго до проведения бимануального исследования. Перед проведением данных манипуляций шейку матки тщательно очищали от слизи. Это чрезвычайно важно, так как слизь в дальнейшем затрудняет интерпретацию результатов иммуноцитохимического окрашивания [23, 24, 25, 26]. Цитощетку аккуратно вводили в наружный зев шейки матки, направляя центральную ее часть по оси цервикального канала, поворачивали по часовой стрелке на 360°, производили 5 полных круговых вращений, три — по часовой стрелке и два — против часовой стрелки. Полученный материал погружали в контейнер с обогащенной средой (консервирующая жидкость), которая сохраняет свойства клеток при транспортировке. Головку щеточки не извлекали, поэтому весь собранный материал был доставлен в лабораторию и изучен.

Для дальнейшего этапа исследования нами была отобрана группа пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией I степени, ассоциированной ВПЧ ВКР. В нее вошли 86 женщин. Эти женщины находились под динамическим наблюдением в течение 12 месяцев.

Им было проведено количественное определение ДНК ВПЧ ВР методом ПЦР в режиме реального времени у женщин с CIN I, ассоциированными с ПВИ.

Анализ данных осуществлялся автоматически в программном обеспечении используемого оборудования. Принципы, лежащие в основе автоматического анализа данных таковы, что сигнал в данной пробирке по данному каналу считается положительным, если соответствующая кривая накопления флуоресценции пересекает линию порога. Характеристикой данного сигнала является пороговый цикл, которому соответствует точка пересечения флуоресцентной кривой и линии порога. Именно значения пороговых циклов, а также их присутствие или отсутствие анализируются программой автоматического учета результатов «AmpliSens FRT HR HPV GenotypeQuantResults Matrix.xls». В соответствии с этими значениями автоматически проходило построение калибровочной прямой и расчет концентраций ДНК человека и ДНК ВПЧ. Конечный результат нормированной концентрации ДНК ВПЧ на количество клеток человека рассчитывали по формуле:

$$\text{Ig} \times 200000 = \text{Ig (ВПЧ на 100 тыс клеток)}$$

Результаты концентрации ДНК ВПЧ выражались в Ig (ВПЧ на 100 тыс. клеток) и оценивались следующим образом: менее 3 Ig — малозначимая, от 3 Ig до 5 Ig — клинически значимая и более 5 Ig — повышенная вирусная нагрузка (табл. 1).

Амплификацию и детекцию ВПЧ ВР с определением генотипа и вирусной нагрузки, а также анализ результатов проводили на приборе CFX96 (BioRad, США).

Через 12 месяцев динамического наблюдения пациентки были повторно исследованы на качественное и количественное наличие ВПЧ ВКР (генотипирование ВПЧ + вирусная нагрузка).

Корреляционный анализ осуществляли методом ранговой корреляции Спирмена. Во всех случаях различия, связи и зависимости считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1
Клинически значимая вирусная нагрузка
во взятых образцах

Результат Ig (копий ДНК ВПЧ на 100 тыс. клеток)	Трактовка
< 3	Клинически малозначимая
3-5	Клинически значимая. Нельзя исключить дисплазию, существует риск развития дисплазии.
> 5	Клинически значимая, повышенная. Высокая вероятность наличия дисплазии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно клиническим рекомендациям исследуемая группа пациенток с CIN I подлежала динамическому наблюдению в течение 12 месяцев. Возрастная градация исследованных женщин представлена на рис. 2.

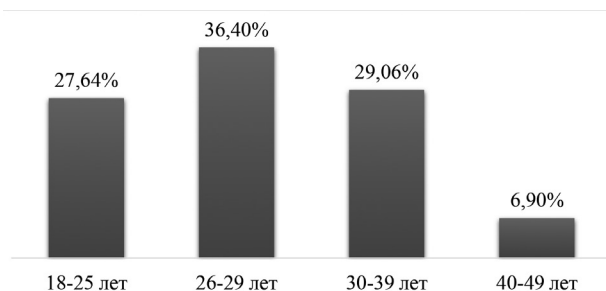


Рис. 2. Возраст обследованных женщин с CIN I, ассоциированных ВПЧ

У женщин старшего репродуктивного возраста частота инфицирования высокоонкогенными типами вируса имеет тенденцию к снижению; так, среди исследуемых с CIN I в возрасте 40-49 лет было инфицировано шесть женщин (6,90%).

Наиболее часто у женщин встречались типы 16, 18, 31 и 51. Лидирующим типом оставался 16. Причем у 69,7% (n=60) отмечали инфицированность сразу несколькими типами ВПЧ ВКР.

Спустя 12 месяцев динамического наблюдения этих женщин отмечали элиминацию ВПЧ типа 16 у трех (3,4%) женщин в возрасте от 18 до 25 лет, типа 18 — у двух (2,3%) женщин 19 и 23 лет, типа 31 — у семи (8,1%) женщин возрастной категории 26-29 лет. Полная элиминация ВПЧ ВКР 35 типа отмечается у двух (2,3%) женщин до 30 лет, и у одной (1,16%) пациентки 32 лет. У девяти (10,4%) пациенток отмечено исчезновение типа 51, у четырех (4,6%) пациенток — типа 45 (табл. 2).

Однако в группе исследуемых с CIN I у семи (8,1%) женщин были выявлены новые, ранее не присутствующие типы: 10 (у одной, 1,16%), 45 (у трех, 3,4%) и 51 (у трех, 3,4%). Возраст этих женщин был от 30 до 39 лет, они не состояли в браке и имели более одного полового партнера. Следует отметить, что полное исчезновение хотя бы одного из типов было зафиксировано у 37 пациенток (43,02%) после наблюдения.

Также был проведен корреляционный анализ с целью оценки взаимосвязи наличия выделенных типов при первичном обращении с результатом динамического наблюдения спустя 12 месяцев (балльной оценкой) (табл. 3).

Таблица 2
Распространенность типов ВПЧ у пациенток с CIN I

Типы		CIN I (n=86)	
		при первичном обращении	через 12 месяцев
10	абс.	0	1
	%	0,00%	1,16%
16	абс.	33	30
	%	38,37%	34,88%
18	абс.	23	21
	%	26,74%	24,42%
31	абс.	26	19
	%	30,23%	22,09%
33	абс.	11	10
	%	12,79%	11,63%
35	абс.	6	3
	%	6,98%	3,49%
39	абс.	9	6
	%	10,47%	6,98%
45	абс.	8	7
	%	9,30%	8,14%
51	абс.	21	15
	%	24,42%	17,44%
52	абс.	16	15
	%	18,60%	17,44%
56	абс.	10	10
	%	11,63%	11,63%
58	абс.	5	3
	%	5,81%	3,49%
59	абс.	9	5
	%	10,47%	5,81%
Отсут.	абс.	0	12
	%	0,00%	13,95%
Всего		177	157

Таблица 3
Корреляционный анализ взаимосвязи типов ВПЧ и CIN I

Типы		CIN I (n=86)
16	R Спирмена	-0,23*
	Уровень p	0,0333
18	R Спирмена	-0,09
	Уровень p	0,4276
31	R Спирмена	0,19**
	Уровень p	0,0809
51	R Спирмена	0,05
	Уровень p	0,6633
56	R Спирмена	0,03
	Уровень p	0,8042

Примечание: * — достоверное различие (корреляционный анализ Спирмена, $p < 0,05$), ** — присутствует тенденция к возникновению достоверной разницы.

Исследуя количественное определение ВПЧ (вирусная нагрузка), стоит отметить, что все женщины имели исходно клинически значимую концентрацию вируса (в среднем $4,69 \pm 0,07 \lg$ ВПЧ на 100 тыс. клеток) (табл. 4).

Таблица 4

Вирусная нагрузка ВПЧ ВКР
у исследуемых групп женщин

CIN I (n=86)	M±m	Me [25%;75%]	Min	Max
Вирусная нагрузка Ig ВПЧ на 10 *5 копии при первич- ном обращении	$4,69 \pm 0,07$	4,80 [4,20;5,20]	3,20	5,87
Вирусная нагрузка Ig ВПЧ на 10 *5 копии спустя 12 месяцев наблюдения	$3,78 \pm 0,17$	4,05 [3,50;4,80]	0,00	5,94

Спустя 12 месяцев вирусная нагрузка снизилась у 34 (39,5%) пациенток (30,2%, 26 женщин до 29 лет; 9,3%, 8 женщин от 30 до 49 лет). И только у 21 (61,7%) среди них, что составляет 24,4% от общего количества исследуемых с CIN I, по данным жидкостной онкоцитологии через 12 месяцев наблюдалась нормальная цитологическая картина, соответствующая по классификации Bethesda категории NILM.

ДИСКУССИЯ

На основании полученных результатов данного исследования можно предположить, что элиминация ВПЧ происходит чаще у женщин моложе 30 лет.

Стоит отметить, что инфицирование сразу несколькими типами ВПЧ, которые были диагностированы у большинства пациенток, возможно, усиливало негативное влияние на клетки цервикального эпителия в сочетании с высокой клинически значимой вирусной нагрузкой.

Так как некоторые авторы полагают, что цервикальная неоплазия легкой степени, ассоциированная с папилломавирусной инфекцией, косвенно указывает на активность иммунной системы, то можно предположить, что у молодых женщин

процесс элиминации ВПЧ проходит быстрее, о чем свидетельствует динамическое снижение вирусной нагрузки и/или исчезновение вируса в группе динамического наблюдения пациенток до 30 лет через 12 месяцев.

Однако для более совершенного подхода к лечению цервикальных интраэпителиальных неоплазий, предшествующих раку шейки матки, опираясь на данные некоторых авторов [27, 28, 29, 30], необходимо дообследование пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией на иммунологические показатели цервикальной слизи (интерлейкины, каспазы, ИФН-гамма, фактор некроза опухоли) с целью определения активности иммунной системы и коррекцией дальнейшей тактики ведения.

Тактика ведения CIN I, ассоциированных папилломавирусной инфекцией, зависит в большей мере от возраста пациенток, а также степени вирусной нагрузки. У молодых пациенток, имеющих в ближайшем будущем репродуктивные планы, возможна выжидательная тактика с динамическим наблюдением их в течение 12 месяцев без применения медикаментозной терапии ввиду вероятной спонтанной элиминации ВПЧ в течение года. Для пациенток старшей репродуктивной группы, в особенности инфицированных сразу несколькими типами ВПЧ с клинически значимой вирусной нагрузкой, применима более активная лечебная тактика, сводящаяся к противовирусной и иммуномодулирующей терапии ввиду возможно слабого иммунного ответа с целью предотвращения прогрессирования заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При цервикальной интраэпителиальной неоплазии I степени у женщин до 40 лет наиболее часто отмечается инфицированность несколькими типами вируса папилломы человека (16,18, 31, 51) с клинически значимой вирусной нагрузкой (более $4,69 \pm 0,07 \lg$ ВПЧ на 100 тыс. клеток). В группе старшего репродуктивного возраста (40-49 лет) ВПЧ ВКР встречается реже в 6,90%. Причем главенствующая роль принадлежит 16 типу, получившему распространение в 69,7% случаев.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Bruni, L. ICO Information Centre on HPV and Cancer. Human papillomavirus and related diseases in the world / L. Bruni, // Summary Report. – 2016.
2. Kang, W. Is human papillomavirus genotype important in predicting disease progression in women with biopsy-proven negative or CIN1 of atypical squamous cell of undetermined significance (ASC-US) cytology? / W. Kang, U. Ju, S. Kim // Gynecol. Oncol. – 2018. – Т. 148, № 2. – С. 305-310.
3. Kim, Y.S. Clinical progress of human papillomavirus genotypes and their persistence in subjects with atypical squamous cells of undetermined significance cytology: Statistical and latent Dirichlet allocation analysis / Y. Kim [и др.] // Exp. Ther. Med. – 2017. – Т. 13, № 6. – С. 3032-3038.
4. Lorenzi, A. Human papillomavirus (HPV) screening and cervical cancer burden. A Brazilian perspective / A. Lorenzi, K. Syrjänen, A. Longatto-Filho // Virol. – 2015.
5. Национальное руководство по гинекологии / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского, И. Б. Манухина – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 989 с. / Г. М. Савельева [и др.]. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017.
6. Виноградова, О. П. Сравнительный анализ и частота встречаемости серотипов папилломавирусной инфекции в Республике Мордовия у женщин с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями. / О. П. Виноградова, О. В. Епифанова, Н. А. Андреева // Лечащий Врач. – 2018. – № 9. – С. 86-87.
7. Папилломавирусная инфекция уrogenитального тракта: эпидемиологические аспекты (обзор) / О. С. Абрамовских [и др.] // Гинекология. – 2016. – № 2. – С. 34-39.
8. Ершов, В. А. Неоплазии эпителия шейки матки / В. А. Ершов. – Санкт-Петербург : Человек, 2016. – 200 с.
9. Рак шейки матки в России. Пути профилактики / Ю. Г. Паяниди [и др.] // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2015. – Т. 26, № 2. – С. 33-42.
10. Прогнозирование риска развития и прогрессирования цервикальных интраэпителиальных неоплазий, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией [Электронный ресурс] / О. В. Бурменская [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 2. – С. 92-98. – Режим доступа: <https://doi.org/10.18565/aig.2016.2.92-98>.
11. Ведение пациенток с легкой цервикальной дисплазией. Возможности аргонплазменной абляции / С.И. Роговская [и др.] // Доктор.Ру. – 2016. – № 8 – С. 11-15.
12. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (Заболеваемость и смертность) // под редакцией А.Д.

Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – Москва, 2020 год

13. Минкина, Г.Н. Цитологический скрининг рака шейки матки: от традиционного пап-теста к компьютерным технологиям / Г.Н. Минкина // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2017. – Т. 11. – № 1. – С.56-64.
14. Влияние различных факторов на возникновение заболеваний шейки матки у пациенток репродуктивного возраста / И.А. Данькина [и др.] // Актуальные проблемы медицины: материалы ежегодной итоговой науч.-практ. конф. – Гродно – 2017. – С. 250–254.
15. Заболевания шейки матки и генитальные инфекции / под ред. В.Н. Прилепской. – Москва : ГЭОТАР-Медиа – 2016. – С.384.
16. Виноградова, О.П. Патогенетические аспекты изменения апоптотической программы при ВПЧ-ассоциированных патологиях шейки матки. / О.П. Виноградова, О.И. Артемова // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 15 – С.100-106.
17. Полонская, Н.Ю. Цитологическое исследование цервикальных мазков. Пап-тест. / Н.Ю. Полонская, И.В. Юрасова // Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С.168.
18. Schmidt, D. Modern biomarkers for precancerous lesions of the uterine cervix: Histological-cyological correlation and use / D. Schmidt // Pathologie. – 2016. – Sep. 15.
19. Клинические рекомендации «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки» – Москва, 2020.
20. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии: анализ профиля мРНК в практике жидкостной цитологии / Н.В. Мельникова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 4. – С. 95–100.
21. Шабалова, И.П. Цитология жидкостная и традиционная при заболеваниях шейки матки / под ред. И.П. Шабаловой, К.Т. Касоян. – Москва: Триада, 2015. – 316 с.
22. Титмуш, Э. Шейка матки. Цитологический атлас / Э. Титмуш, К. Адамс ; пер. с англ. Н.И. Кондрикова. – Москва : Практическая медицина, 2009.
23. Progression of naive intraepithelial neoplasia genome to aggressive squamous cell carcinoma genome of uterine cervix / S.H. Jung, Y.J. Choi, M.S. Kim [et al.] // Oncotarget. – 2015. – № 6 (6). – С. 4385–4393.
24. О направлении клинических рекомендаций (протокола лечения) «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака»: письмо Министерства здравоохранения РФ от 2 ноября 2017 г. № 15-4/10/2-7676. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71716538/> (дата обращения: 26.07.2019).
25. HPV Infection and Prognostic Factors of Tongue Squamous Cell Carcinoma in Different Ethnic Groups from Geographically Closed Cohort in Xinjiang, China / H. Zhang [et al.] // Biochem Res. Int. – 2016. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1155/aig.2016.7498706>.
26. Human papillomavirus genotypes associated with cervical precancerous lesions and cancer in the highest area of cervical cancer mortality, Longnan, China / J. Zhao [et al.] // Infect. Agent. Cancer. – 2017. – № 12. – С. 8.
27. Proteomic identification of potential biomarkers for cervicalsquamous cell carcinoma and human papillomavirus infection / S. Qing, [et al.] // Tumour Biol. – 2017. – Apr. – № 39 (4).
28. Shahida, S.M, Prevalence of Cervical Intraepithelial Neoplasia in four Upazila of Dhaka Division. S.M Shahida [et al.] // Mymensingh Med J. – 2019 – № 28(3) – С. 655-661.
29. Rees, C.P. Will HPV vaccination prevent cervical cancer? / C.P. Rees, P. Brhlikova, A.M. Pollock // J R Soc Med. – 2020 – № 113(2) – С.64-78.
30. Study on the correlation between hTREC and HPV load and cervical CINI/II/III lesions and cervical cancer. / H. He [et al.] // J Clin Lab Anal. – 2020. – № 34(7).

Сведения об авторах

О. П. Виноградова — доктор медицинских наук, профессор
Н. А. Андреева — кандидат медицинских наук
О. В. Епифанова

Information about the authors

O. P. Vinogradova — Doctor of Science (Medicine), Professor
N. A. Andreeva — MD
O. V. Epifanova

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 06.05.2021; одобрена после рецензирования 20.07.2021; принята к публикации 24.09.2021.
The article was submitted 06.05.2021; approved after reviewing 20.07.2021; accepted for publication 24.09.2021.