

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ORIGINAL RESEARCH

УДК 618.146-006.6-071:578.827.1

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-3-31-41>

ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ

¹О. П. Логинова*, ¹Н. И. Шевченко, ¹А. В. Воропаева, ²Е. Л. Гасич¹Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель, Республика Беларусь²Республиканский центр гигиены и общественного здоровья, Минск, Республика Беларусь

Цель: определить вклад и генетическое разнообразие ВПЧ ВКР при интраэпителиальных поражениях шейки матки различной степени тяжести у женщин (на примере Гомельской области).

Материалы и методы. Комплексно в 2018–2021 гг. в Гомельской области обследовано 11 146 женщин на маркеры рака шейки матки (РШМ) методами жидкостной цитологии и полимеразной цепной реакции на наличие дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) ВПЧ ВКР. Для идентификации ВПЧ 16 и ВПЧ 18 использовали набор реагентов «Abbott RealTime hrHPV» с детекцией на приборе Abbott m2000sp, выявление 12 дополнительных типов ВПЧ hrHPV и их дальнейшее генотипирование проводилось с применением набора реагентов «АмплиСенс ВПЧ ВКР генотип-FL» (Россия). Материал — соскобы из цервикального канала.

Результаты и их обсуждение. Дисплазия высокой степени (HSIL) установлена в 1,0% случаев, дисплазия низкой степени (LSIL) — в 1,3%, и атипичные клетки плоского эпителия неясного значения (ASC-US) — в 1,8% случаев. Установлена значимая связь ВПЧ и цервикальной дисплазии различной степени. При тяжелой степени дисплазии шейки матки (ШМ) в 69,2% случаев идентифицирован 16 тип ВПЧ ($p=0,027$). При легкой степени в 18% случаев детектировали 45 тип ($p=0,001$) и в 22,0% — 56 тип ВПЧ ($p=0,010$). Доля ВПЧ 18 (18,5%) была существенно выше в группе женщин с нормальной цитogramмой ($p<0,001$). Статистически значимых различий в частоте встречаемости остальных генотипов ВПЧ ВКР не выявлено. У женщин Гомельской области при различной степени дисплазии ШМ отмечено доминирование ВПЧ филогенетической группы $\alpha 9$, при этом в группе женщин с HSIL их доля была максимальной — 82,4%. ВПЧ-ассоциированные дисплазии ШМ в 51,0% случаев выявлялись у женщин репродуктивного возраста ($p<0,001$).

Заключение. Продемонстрирована взаимосвязь ВПЧ высокого канцерогенного риска и развития и прогрессирования цервикальной интраэпителиальной дисплазии ШМ. Установлено, что генетический пейзаж доминирующих вариантов ВПЧ отличается у женщин с разной степенью выраженности дисплазией шейки матки. Среди женщин с дисплазией ШМ отмечено доминирование ВПЧ филогенетической группы $\alpha 9$, максимально представленной в группе с HSIL. ВПЧ-скрининг и жидкостная цитология являются важными компонентами программы раннего выявления неопластических процессов, направленными на предотвращение заболеваний шейки матки, вызванных ВПЧ.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, рак шейки матки, цервикальные интраэпителиальные неоплазии, генотип вируса папилломы человека

* Контакт: Логинова Ольга Павловна, loginovaolga81@mail.ru

HUMAN PAPILLOMA VIRUS IN CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA

¹V. P. Lohinava*, ¹N. I. Shevchenko, ¹A. V. Voropayeva, ²E. L. Gasich¹Republican Scientific and Practical Center of Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus²Research Institute of Hygiene, Toxicology, Epidemiology, Virology and Microbiology of the Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health, Minsk, Belarus

The aim: to assess the prevalence and genetic diversity of high-risk human papillomavirus (hrHPV) in intraepithelial lesions of the cervix of varying severity in women (using the Gomel region as an example).

Materials and methods. Cytological examination and testing for HPV were carried out from 2018 to 2021 using the Abbott RealTime hrHPV kit for high-risk HPV on the Abbott m2000sp device. This test separately detects HPV 16, HPV 18 and a pool of 12 additional hrHPV types, further genotyping was carried out using the AmpliSens hR HPV genotype-FL reagent kit (Russia). Material — scrapings from the cervical canal. 11 146 women from the Gomel region were examined.

Results. According to the results of the studies, high-grade dysplasia (HSIL) was noted in 1.0% of cases, low-grade dysplasia (LSIL) — in 1.3% and atypical squamous cells of unknown significance (ASC-US) — in 1.8% of samples. A significant relationship between HPV and cervical dysplasia of varying degrees was established. In severe cervical dysplasia, HPV type 16 was identified in 69.2% of cases ($p=0.027$). In mild cases, type 45 was detected in 18% ($p=0.001$) and type 56 in 22.0% ($p=0.010$). The proportion of HPV 18 (18.5%) was significantly higher in the group of women with a normal cytogram ($p<0.001$). No statistically significant differences in the frequency of occurrence of other HPV genotypes were found. In women of the Gomel region, with varying degrees of dysplasia, the dominance of HPV of the phylogenetic group $\alpha 9$ was noted, while in the group of women with HSIL, their share was maximum — 82.4%. HPV-associated dysplasia of the cervix was detected in 51% of women of reproductive age ($p<0.001$).

Conclusion. The relationship between high-risk carcinogenic HPV and the development and progression of cervical intraepithelial dysplasia of the cervix has been demonstrated. It has been established that the genetic landscape of dominant HPV variants differs in women with different degrees of cervical dysplasia. Among women with cervical dysplasia, the dominance of HPV of the phylogenetic group $\alpha 9$ was noted, which was maximally represented in the group with HSIL. HPV screening and liquid cytology are important components of the program for early detection of neoplastic processes aimed at preventing cervical diseases caused by HPV.

Keywords: human papillomavirus, cervical cancer, cervical intraepithelial neoplasia, human papillomavirus genotype

* Contact: Loginova Volga Pavlovna, loginovaolga81@mail.ru

© Логинова О.П. и соавт., 2025 г.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Логинова О.П., Шевченко Н.И., Ворopaева А.В., Гасич Е.Л. Вирус папилломы человека при цервикальной интраэпителиальной неоплазии // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2025. Т. 17, № 3. С. 31–41, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-3-31-41>.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Lohinava V.P., Shevchenko N.I., Voropayeva A.V., Gasich E.L. Human papilloma virus in cervical intraepithelial neoplasia // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2025. Vol. 17, No. 3. P. 31–41, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-3-31-41>.

Введение. В последние годы у женщин репродуктивного возраста, а также среди женщин, проживающих в сельской местности, в Республике Беларусь отмечается тенденция роста заболеваемости раком шейки матки (РШМ). Стандартизованный показатель заболеваемости РШМ в 2022 по всем регионам страны составил 10,8 (10–11,7) ‰ , в Гомельской области — 11,1 (9,1–13,9) ‰ . За последние 15 лет произошло смещение пика заболеваемости РШМ в Гомельской области в группу 35–49 лет (24,5 (21,2–28,1) ‰), при этом среди женщин сельской местности он сместился еще к более молодой группе — 25–34 года (36,9 (24,9–52,7) ‰) [1].

Текущий уровень знаний по этой проблеме позволяет на основании ряда факторов прогнозировать возможные исходы развития болезни. Основным из них является инфицирование вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР). ВПЧ ВКР обладает способностью к длительной персистенции в многослойном эпителии, интеграции в геном клетки-хозяина, что нарушает регуляцию клеточных циклов, изменяет экспрессию генов и способствует развитию цервикальных интраэпителиальных неоплазий (Cervical Intraepithelial Neoplasia — CIN) [2]. При CIN происходит изменение многослойного плоского эпителия шейки матки, и в зависимости от степени его замены аномальными

клетками выделяют три степени — CIN1, CIN2 и CIN3 [3]. Для описания результатов цитологического исследования мазка с шейки матки принято использовать классификацию Bethesda, которая включает три основные группы: отсутствие интраэпителиальных поражений и злокачественных процессов (NILM), низкая степень интраэпителиальных поражений плоского эпителия (LSIL, соответствует CIN1); высокая степень интраэпителиальных поражений плоского эпителия (HSIL, соответствует в зависимости от степени выраженности изменений CIN2, CIN3) [4].

В настоящее время выявлено более 200 типов ВПЧ, однако развитию CIN и РШМ почти всегда предшествует персистирующая инфекция вируса папилломы человека (ВПЧ), при этом примерно 70% случаев инвазивного РШМ обусловлены высокорискованными типами ВПЧ 16 и 18 (ВПЧ-16, ВПЧ-18) [5]. Считается, что именно длительное инфицирование одним или несколькими ВПЧ ВКР является необходимой причиной для возникновения цервикальной неоплазии, а риск развития CIN у женщин с ВПЧ-инфекцией в 10 раз выше по сравнению с группой неинфицированных [6]. ВПЧ ВКР классифицируются на основе полных геномных различий и филогенетической топологии и представлены филогенетическими группами Alpha-5 (HPV26, 51, 69, 82), Alpha-6 (HPV30, 53, 56, 66), Alpha-7 (19, 39, 45, 59), Alpha-9 (16, 31, 33, 35, 52, 58), Alpha-11 (HPV34, 73), Alpha-13 (HPV54) и Alpha-3 (HPV61) [7].

ВПЧ-ассоциированные предопухолевые поражения ШМ различной степени имеют вероятность как регрессии, так и прогрессии до следующей степени, вплоть до инвазивного рака. Количество времени, необходимое для регресса высокодифференцированных поражений до низкодифференцированных/нормальных, зависит от типа ВПЧ [8]. Регресс поражений, вызванных онкогенными типами ВПЧ, занимает больше времени, чем вызванных неонкогенными типами. Вероятность регрессии до нормы происходит у 47% женщин при LSIL, однако при HSIL обратный процесс отмечается только у 35%. Напротив, прогрессия HSIL на стадиях CIN2/CIN в РШМ зарегистрировали в 1,44% наблюдений, при LSIL стадии CIN1 неблагоприятное развитие событий отмечалось в 10 раз реже и составило 0,15%

[10]. Необходимо отметить, что регрессия CIN1 является результатом спонтанной элиминации ВПЧ и более характерна для женщин молодого возраста [9]. Длительная персистенция ВПЧ ВКР способствует не только развитию РШМ, но и поражению других локусов — вульвы, влагалища или ануса [11].

Современные стратегии выявления ранних маркеров РШМ основываются на параллельном тестировании ВПЧ/жидкостная цитология либо на ВПЧ-тестировании с последующим цитологическим исследованием классическим методом [2, 11–15]. В России в национальных клинических рекомендациях в качестве ранжирующего метода для выявления ВПЧ-позитивных женщин рекомендуется использовать цитологическое исследование [2, 16]. В руководствах стран Европы и Америки ВПЧ-тестирование определяется как тест первой линии при скрининге РШМ с интервалом не менее 3 лет [12, 15]. Для того чтобы избежать гипердиагностики, цитологическое исследование у ВПЧ-позитивных женщин выполняется на втором этапе. При отсутствии атипичных клеток по результатам цитологического исследования ВПЧ-позитивные женщины повторно обследуются через 12 месяцев [12].

Проблема РШМ остается актуальной для нашей страны, в связи с чем одна из важных задач — это выявление маркеров ВПЧ ВКР у здоровых женщин или на ранних стадиях развития предопухолевой патологии, что позволит сформировать группы повышенного риска развития РШМ. Все эти мероприятия позволят улучшить вторичную профилактику РШМ, сохранить репродуктивную функцию женщины и снизить смертность от данной патологии.

В Республике Беларусь приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 1505 (от 30.11.2021 г.) внесены изменения в действующий приказ от 28.07.2017 № 830 «Об организации скрининга и ранней диагностики рака» и утверждена «Инструкция о порядке проведения скрининга РШМ», которая определяет порядок проведения скрининга РШМ. Согласно Инструкции, скрининг РШМ проводится у женщин от 30 до 60 лет путем выполнения тестирования на ВПЧ методом ПЦР¹.

Цель: определить вклад и генетическое разнообразие ВПЧ ВКР при интраэпителиальных поражениях шейки матки различной степени тяжести у женщин (на примере Гомельской области).

¹ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28.07.2017 г. № 830 «Об организации скрининга и ранней диагностики рака» (с изменениями от 30.11.2021 № 1505) <https://www.bsmu.by/upload/docs/universitet/lech/2021-2/12-21/10-12/prikaz-1505.pdf>.

Материалы и методы. В скрининговое исследование (2018–2021 гг.) включены 11 146 женщин Гомельской области (Ветковский, Чечерский, Хойникский и Добрушский районы). Материалом послужили соскобы цервикального канала, которые забирались врачом акушером-гинекологом в виалу с транспортной средой для жидкостной цитологии, который в дальнейшем использовался для выполнения цитологического и молекулярно-генетического исследований.

Цитологическое исследование проводилось с окраской по Папаниколау на автоматическом стейнере. Препараты готовили с применением технологии BD SurePath и BD PrepStain. Результаты цитологического исследования интерпретировали согласно классификации по Bethesda 2014 г. (NILM — интраэпителиальные изменения и злокачественные процессы отсутствуют, ASC-US — атипичные клетки плоского эпителия неясного значения, LSIL — интраэпителиальные изменения низкой степени, HSIL — интраэпителиальные изменения высокой степени) [4].

Обнаружение и типирование ВПЧ ВКР 16, 18 и других генотипов высокого онкогенного риска выполняли методом ПЦР с детекцией результатов

Возраст в исследовании представлен средним и среднеквадратичным отклонением в виде $M \pm SD$. Качественные показатели представлены частотой и процентами (%) в соответствующих группах. При исследовании таблиц сопряженности использовался критерий хи-квадрат, а в случае нарушения предположений, лежащих в основе критерия хи-квадрат, использовался точный критерий Фишера. Для упорядоченных категорий использовался тест трендов (Cochran–Armitage test for trend)¹. Уровень ошибки первого рода α был принят равным 0,05 для статистического вывода.

Результаты и их обсуждение. По результатам проведенного цитологического исследования, позволяющего выявить предраковые изменения и РШМ на ранних стадиях, предопухолевые изменения шейки матки выявлены у 4,1% респондентов (n=456) (табл. 1). С учетом классификации Bethesda на основании степени поражения эпителия были установлены следующие результаты: HSIL (1,0%, n=107), LSIL (1,4%, n=144) и ASC-US (1,8%, n=205). Анализ повозрастной структуры демонстрирует, что доля лиц репродуктивного возраста в этой группе была максимальной — 92,1% (420/456).

Распределение патологических результатов цитологического исследования, абс. (%)

Table 1

Результат цитологии по Bethesda	Район				Всего (n=11 146)
	Добрушский (n=4794)	Чечерский (n=1640)	Хойникский (n=2800)	Ветковский (n=1912)	
HSIL	31 (0,6)	25 (1,5)	33 (1,2)	18 (0,9)	107 (1,0)
LSIL	64 (1,3)	22 (1,3)	38 (1,4)	20 (1,0)	144 (1,3)
ASC-US	73 (1,5)	33 (2,0)	56 (2,0)	43 (2,2)	205 (1,8)
NILM	4626 (96,5)	1560 (95,1)	2673 (95,5)	1831 (95,8)	10 690 (95,9)

в режиме реального времени с использованием наборов реагентов Abbott Real Time hR HPV (США) и набора АмплиСенс ВПЧ ВКР генотип-FL (РФ). Исследования выполнены в рамках проекта «Разработать и внедрить алгоритм скрининговых мероприятий по раннему выявлению рака шейки матки» (№ государственной регистрации 20180787 от 01.06.2018).

В исследовании применены общепринятые методы выражения результатов с применением статистического пакета R, версия 4.1. (R Core Team (2023)) и офисного пакета EXCEL 10.

Максимальное количество женщин с HSIL идентифицировано в Хойникском районе — 1,2% (n=33), LSIL чаще регистрировалось в Хойникском, Добрушском и Чечерском районах — 1,4% (n=38), 1,3% (n=64) и 1,3% (n=33) соответственно. Доля пациенток без патологических изменений ШМ варьировалась в пределах 95,1% (Чечерский район) до 96,5% (Добрушский район). Средний возраст женщин с патологическими изменениями ШМ по районам не различался и составил при HSIL — 36 ± 9 лет, при LSIL — 33 ± 9 лет, при ASC-US — 34 ± 10 лет. Во всех районах Гомельской области

¹ Armitage P. Tests for linear trends in proportions and frequencies // Biometrics. 1955. Vol. 11, No. 3. P. 375–386.

средний возраст пациенток с патологическими изменениями приходится на репродуктивный возраст.

Полученные результаты указывают на более высокий риск возникновения предопухолевой патологии и РШМ в этой возрастной группе и необходимость разработки ряда мероприятий, направленных как на проведение ранних вмешательств, так и на предупреждение развития РШМ. Аналогичные данные опубликованы J. C. Possati-Resende и соавт. [17]. Авторы показали, что средний возраст женщин с интраэпителиальными поражениями высокой степени составил 36,4 года и предопухолевые поражения шейки матки в 55,2% случаев ассоциировались с ВПЧ.

В проведенных нами исследованиях у всех обследованных женщин ВПЧ ВКР был детектирован в 955 (8,6%) образцах. У женщин репродуктивного возраста встречаемость ВПЧ в целом не отличалась от общей популяции — ВПЧ выявлен в 892 (9,3%) образцах из 9614 обследованных женщин (рис. 1). Однако прослеживалась связь между ВПЧ и наличием поражения эпителия ШМ. Так, в группе с дисплазией ШМ ВПЧ встречался в 51,0% (214/420), а при нормоцитограмме ВПЧ обнаружен только в 7,4% (678/9194) случаев ($p<0,001$). Следовательно, у женщин репродуктивного возраста с дисплазией ШМ удельный вес ВПЧ-положительных образцов был в 6,9 раза выше (51% и 7,4% соответственно), чем в группе с нормоцитограммой (7,4%).

При детальном изучении частоты встречаемости ВПЧ в группах женщин с различными результатами цитологического исследования установлена максимальная представленность ВПЧ ВКР у жен-

При отсутствии патологических изменений ВПЧ определялся только у 6,9% обследованных женщин ($p<0,001$). Следовательно, HSIL и LSIL чаще ассоциировались с ВПЧ ВКР, которые и являются одной из ключевых причин возникновения дисплазии ШМ высокой и низкой степеней. Схожие

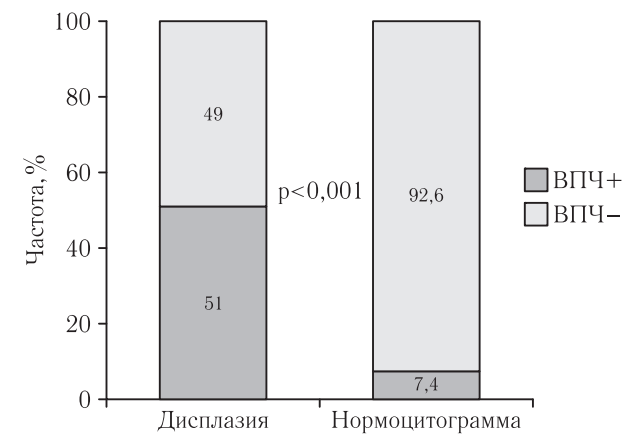


Рис. 1. Частота ВПЧ-положительных и ВПЧ-отрицательных образцов у женщин репродуктивного возраста с дисплазией и с нормоцитограммой.

Примечание: ВПЧ+ — вирус папилломы человека обнаружен, ВПЧ– — вирус папилломы человека не обнаружен

Fig. 1. Frequency of HPV-positive and HPV-negative samples in women of reproductive age with dysplasia and normocytogram.

Note: HPV+ — human papillomavirus detected, HPV– — human papillomavirus not detected

результаты отражены в исследовании J. C. Possati-Resende и соавт. [17]. Так, у 90,8% женщин с HSIL и у 65,4% женщин с LSIL идентифицированы разные типы ВПЧ ВКР, что подтверждает роль ВПЧ как одного из основных этиологических факторов предопухолевой патологии ШМ.

Распределение ВПЧ-отрицательных и ВПЧ-положительных образцов у женщин с различными результатами цитологического исследования, абс. (%) Таблица 2

Distribution of HPV-negative and HPV-positive samples in women with different cytological results, n (%)					
Результат цитологии по Bethesda	HSIL n=107	LSIL n=144	ASC-US n=205	NILM n=10 690	p
ВПЧ не обнаружен	38 (35,5)	64 (44,4)	133 (64,9)	9956 (93,1)	<0,001*
ВПЧ обнаружен	69 (64,5)	80 (55,6)	72 (35,1)	734 (6,9)	

Примечание: * Статистически значимые различия наблюдались между всеми группами, за исключением отсутствия различий в группах HSIL-LSIL (с поправкой Хольма на множественные сравнения).

Note: * Statistically significant differences were observed between all groups except no differences in the HSIL-LSIL groups (with Holm's correction for multiple comparisons).

щин с HSIL — 64,5% (табл. 2). При интраэпителиальных поражениях низкой степени (LSIL) у 55,6% женщин идентифицирован ВПЧ, при ASC-US вирус детектировался в 35,1% случаев.

Обращает на себя внимание факт, что в группе с разными степенями дисплазии в 51,8% случаев не определялась ДНК ВПЧ ВКР, доля таких пациентов при HSIL составила 35,5%, при LSIL — 44,4%.

Объяснением полученных данных могут быть как чувствительность используемых диагностических тестов, так и возможное влияние других факторов. Согласно данным I. Nicolás и соавт., при использовании самых чувствительных методов обнаружения ВПЧ около 5–7% всех случаев РШМ являются ВПЧ-отрицательными [18]. Существует мнение, что ВПЧ-отрицательный РШМ показал худшую выживаемость и сохранился в эпоху вакцинации [19]. Можно предположить, что наряду с вирусными факторами необходимо рассматривать и другие причины, влияющие на развитие дисплазии ШМ, возможно невирусного характера. Эти результаты делают необходимым проведение дальнейших исследований по поиску и оценке возможных этиологических невирусных причин и факторов возникновения предопухолевой патологии ШМ, в том числе и факторов со стороны хозяина [20].

При изучении возрастной структуры встречаемости дисплазии ШМ в зависимости от возраста установлен статистически значимый тренд ($p<0,001$) снижения частоты возникновения дисплазии ШМ у женщин с его увеличением (рис. 2). В раннем репродуктивном возрасте частота дисплазии составила 5,9% ($n=249$ из 4244), в позднем — 3,2% ($n=171$ из 5370). На основании полученных данных можно утверждать, что у женщин раннего репродуктивного возраста дисплазия развивается чаще.

Следует отметить, что вклад ВПЧ ВКР при дисплазии ШМ более существенен для женщин ранне-

Схожие результаты представлены в исследовании R. Chen и соавт., которые обнаружили четкую тенденцию более высокого риска развития предрака ШМ у молодых ВПЧ-положительных женщин по сравнению с ВПЧ-положительными женщинами в возрасте 50 лет и старше [21]. Молодые женщины с ВПЧ-инфекцией с выявляемыми генетическими вариантами ВПЧ ВКР на исходном уровне имели более высокий 3-летний кумулятивный риск CIN2+, чем женщины старшего возраста [26,55% (95% ДИ 21,8–

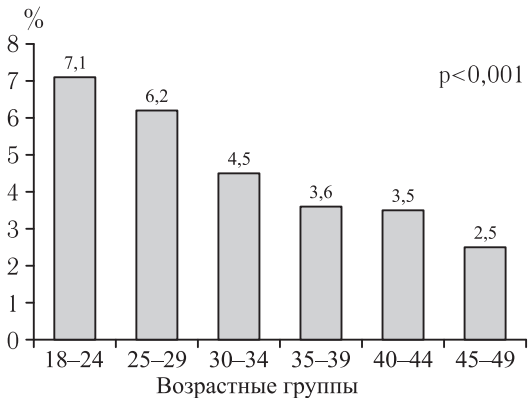


Рис. 2. Частота встречаемости дисплазии у женщин репродуктивного возраста
Fig. 2. Frequency of occurrence of dysplasia in women of reproductive age

31,92%) против 18,28% (95% ДИ 14,11–23,34%), $p=0,019$]. И поэтому при проведении профилактических мероприятий следует уделить особое внимание когорте женщин раннего репродуктивного возраста.

Таблица 3

Распределение частоты ВПЧ-положительных и ВПЧ-отрицательных CIN у женщин репродуктивного возраста

Table 3

Distribution of the frequency of HPV-positive, HPV-negative CIN in women of reproductive age							
Показатель	Возрастные группы						p
	18–24	25–29	30–34	35–39	40–44	45–49	
	n/%						
Число обследованных	1163	1072	1447	1549	1723	1768	0,017
CIN/ВПЧ–	36 (3,1)	30 (2,8)	34 (2,3)	34 (2,2)	42 (2,4)	30 (1,7)	
Число обследованных	269	147	146	121	107	102	0,045
CIN/ВПЧ+	65 (24,2)	46 (31,3)	38 (26)	26 (21,5)	22 (20,6)	17 (16,7)	

Примечание: ВПЧ– — отрицательные на ВПЧ ВКР образцы; ВПЧ+ — положительные на ВПЧ ВКР образцы.
Note: HPV– — samples negative for hrHPV, HPV+ — samples positive for hrHPV.

го репродуктивного возраста и он снижается в старших возрастных группах ($p=0,045$). Так, в возрастных группах 25–29 лет и 30–34 года CIN/ВПЧ+ составили 31,1% и 26% соответственно. В группе 18–24 года сочетание дисплазии с ВПЧ ВКР встречалось у 24,2% женщин (табл. 3).

При сопоставлении степени тяжести дисплазии ШМ и количеством генотипов ВПЧ между группами женщин нами не установлено значимых различий ($p=0,326$) (рис. 3). Тем не менее детальный анализ по группам показал, что для группы HSIL в 92,3% выявлялся только один генетический

вариант ВПЧ, сочетание двух генотипов было более характерно для ASC-US и LSIL, доля которых составила 22,2% и 20,0% соответственно. Одновременное выявление трех типов ВПЧ уста-

У женщин с нормальной цитогаммой в 4,2% образцов идентифицировали другие генотипы ВПЧ ВКР, при этом ВПЧ 16 детектирован в 1,7%, что почти в 20 раз ниже по сравнению с группой

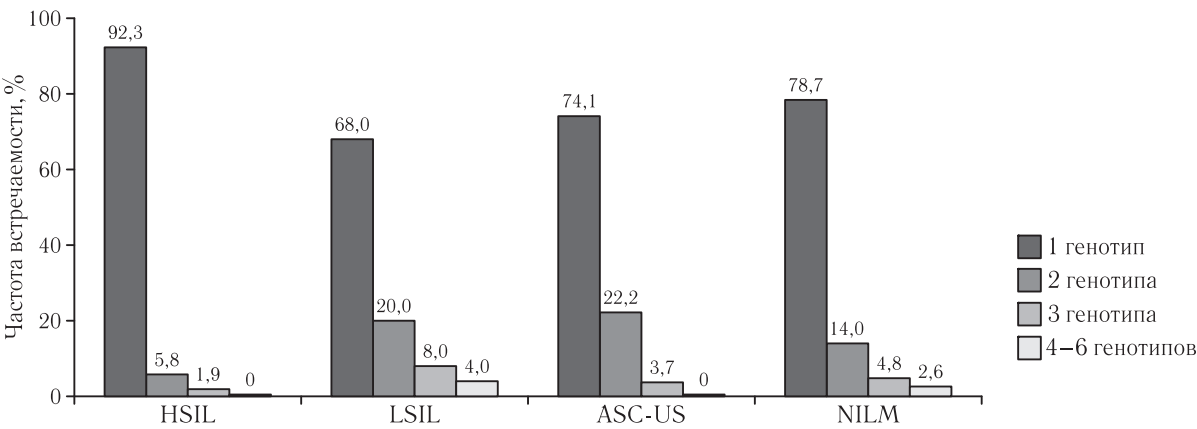


Рис. 3. Распределение инфицирования одним и несколькими генотипами в зависимости от степени тяжести патологических изменений шейки матки

Fig. 3. Distribution of infection with one and several genotypes depending on the severity of pathological changes in the cervix

новлено в 1,9% при HSIL и в 4,8% при NILM. Четыре и более генотипа детектировали преимущественно при LSIL — 4%.

Одним из важных вопросов является оценка непосредственно типов ВПЧ, анализ их представленности и идентификация доминирующих вариантов в группах женщин при разных степенях дис-

HSIL. Получены убедительные данные об ассоциации дисплазии с ВПЧ ВКР.

Результаты генотипирования 593 образцов женщин с разной степенью тяжести дисплазий позволили установить ряд отличий в спектре доминирующих генетических вариантов. Так, в группе женщин с HSIL преобладали 16 тип (69,2%), 31 тип (9,6%),

Таблица 4

Частота выявления основных генотипов ВПЧ ВКР при различных цитологических результатах, абс. (%)

Тип ВПЧ	Результат цитологии по Bethesda				Всего
	HSIL	LSIL	ASC-US	NILM	
Число обследованных	107	144	205	10 690	11 146
16 тип	32 (29,9)	18 (12,5)	20 (9,8)	177 (1,7)	247 (2,2)
18 генотип	3 (2,8)	0	0	55 (0,5)	58 (0,5)
16 и 18 генотипы	1(0,9)	1 (0,7)	1 (0,5)	6 (0,1)	9 (0,1)
16 и другие генотипы	3 (2,8)	5 (3,5)	2 (1)	25 (0,2)	35 (0,3)
18 и другие генотипы	0	1(0,7)	0	14 (0,1)	15 (0,1)
16, 18 и другие генотипы	0	0	0	6 (0,1)	6 (0,1)
Другие генотипы	30 (28,0)	55 (38,2)	49 (23,9)	451 (4,2)	585 (5,3)
Не обнаружено	38 (35,5)	64 (44,4)	133 (64,9)	9956 (93,1)	10 191 (91,4)

плазии ШМ и в норме. Анализ данных структуры генетических вариантов ВПЧ при HSIL показал преобладание 16 типа (29,9%) и других генотипов ВПЧ (28%). При LSIL лидировали другие генотипы (38,2%), 16 тип детектировался в 2,3 раза реже по сравнению с группой HSIL, и его доля составила 12,5%. При ASC-US 16 тип встречался в 9,8%, а другие генотипы — в 23,9% случаев (табл. 4).

18 тип (7,7%), с одинаковой частотой встречались 33 и 56 генотипы (5,8%). При дисплазии низкой степени лидировали 16 тип (48%), 56 тип (22%) и 45 тип (18%). У женщин с ASC-US чаще детектированы 16 тип (42,6%), 31 и 33 типы (14,8%), 45 и 51 типы (11,1%) (табл. 5).

Анализ ретроспективных данных и полученных нами результатов показал, что с течением времени

структура генотипов ВПЧ ВКР при дисплазии ШМ значительно изменилась. Так, в Гомельской области в 2005–2006 гг. В. Н. Беляковским и соавт. [22] было показано, что при HSIL доминировали 16 ($57,9\pm5,1\%$), 33 ($14,7\pm3,6\%$), 35 ($13,7\pm3,5\%$),

По результатам исследования, в Гомельской области значимо чаще при HSIL обнаруживался ВПЧ 16 типа — $69,2\%$ ($p=0,027$), при LSIL — 45 тип — 18% ($p=0,001$) и 56 тип — 22% ($p=0,010$), у женщин с нормоцитогаммой чаще

Таблица 5

Частота распределения генотипов ВПЧ ВКР при различных цитологических результатах, абс. (%)

Тип ВПЧ	Результат цитологии по Bethesda				p
	HSIL (n=52)	LSIL (n=50)	ASC-US (n=54)	NILM (n=437)	
16	36 (69,2)*	24 (48,0)	23 (42,6)	214 (49)	0,027
18	4 (7,7)	2 (4,0)	1 (1,9)	81 (18,5)*	<0,001
31	5 (9,6)	5 (10,0)	8 (14,8)	35 (8)	0,415
33	3 (5,8)	5 (10,0)	8 (14,8)	25 (5,7)	0,070
35	1 (1,9)	2 (4)	1 (1,9)	10 (2,3)	0,874
39	0	2 (4)	1 (1,9)	14 (3,2)	0,543
45	1 (1,9)	9 (18)*	6 (11,1)	21 (4,8)	0,001
51	2 (3,8)	4 (8)	6 (11,1)	51 (11,7)	0,335
52	1 (1,9)	4 (8)	2 (3,7)	41 (9,4)	0,169
56	3 (5,8)	11 (22)*	5 (9,3)	35 (8)	0,010
58	1 (1,9)	3 (6)	3 (5,6)	13 (3)	0,494
59	0	0	4 (7,4)	12 (2,7)	0,060
66	0	1 (2)	2 (3,7)	20 (4,6)	0,369
68	0	3 (6)	0	9 (2,1)	0,103

Примечание: * представлены значимые различия для соответствующего генотипа в группах сравнения (HSIL, LSIL, ASC-US, NILM).
Note: * significant differences for the corresponding genotype in the comparison groups (HSIL, LSIL, ASC-US, NILM) are shown.

56 ($11,6\pm3,3\%$) генотипы ВПЧ, а при LSIL — 16 ($42,8\pm7,1\%$), 35 ($24,5\pm6,1\%$), 45 ($14,3\pm5,0\%$) и 58 ($12,2\pm4,7\%$) генотипы. В настоящее время частота 16 генотипа увеличилась до $69,2\%$, но в структуре генотипов он по-прежнему занимает лидирующую позицию. Если посмотреть по степени тяжести дисплазии ШМ и типам ВПЧ, то при HSIL частота 16 типа увеличилась на $11,3\%$ с 2006 г., при LSIL — на $5,2\%$. Отмечено увеличение частоты встречаемости 56 (22%), 33 (10%) и 45 (18%) генотипов при LSIL в сравнении с данными, полученными ранее [22]. Показано снижение частоты инфицированности 31 ($9,6\%$) и 18 ($7,7\%$) генотипами при HSIL и 18 ($4,0\%$), 58 (6%), 35 (4%) генотипами при LSIL. Распределение частот лидирующих генотипов ВПЧ ВКР в Гомельской области соответствует спектру генотипов стран Восточной Европы. Согласно данным эпидемиологических исследований [23], условно выделяют «европейские» генотипы ВПЧ ВКР — 16, 18, 31, 33, 45 генотипы, которые и в Гомельской области выявлены нами как доминирующие.

встречался 18 тип ВПЧ — $18,5\%$ ($p<0,001$). Этот факт важен для оценки рисков развития дисплазии и рака ШМ с учетом онкогенного потенциала отдельных генотипов ВПЧ. Преобладающие при дисплазии ШМ в Гомельской области генотипы ВПЧ 16, 45, 56, 33 и 59 по классификации Международного агентства по изучению рака [24] отнесены к группе 1 — высокого канцерогенного риска. Статистически значимых различий в частоте встречаемости остальных генотипов ВПЧ ВКР не выявлено. В исследовании, проведенном R. Adcock и соавт. [25], отмечается схожая тенденция по генотипам ВПЧ. Авторами показано, что при дисплазии высокой степени доминирующими генотипами ВПЧ также являлись 16, 33, 31, 18, 35 и 45.

При оценке полученных данных с применением филогенетической классификации ВПЧ установлено, что при различных цитологических результатах доминирует филогенетическая группа ВПЧ $\alpha 9$. С наибольшей частотой ВПЧ $\alpha 9$ были представлены у женщин с HSIL — $82,4\%$ (табл. 6). Другие филогенетические группы ВПЧ распределились

следующим образом: $\alpha 7 > \alpha 6 > \alpha 5$ при HSIL, LSIL, ASC-US и NILM соответственно.

По результатам проведенного исследования оценен вклад и охарактеризован спектр генотипов ВПЧ

($p=0,001$) и в 22,0% 56 тип ВПЧ ($p=0,010$). Доля пациенток с ВПЧ — 18 (18,5%) типа была существенно выше в группе женщин с нормальной цитолограммой ($p<0,001$). Статистически значимых разли-

Таблица 6
Частота выявления филогенетических групп ВПЧ ВКР при различных цитологических результатах, абс. (%)
Table 6
Frequency of detection of phylogenetic groups of HPV VCR with different cytological results, n (%)

Филогенетическая группа ВПЧ	Результат цитологии по Bethesda			
	HSIL, n=52	LSIL, n=50	ASC-US, n=54	NILM, n=437
$\alpha 9$	47 (82,4)	43 (57,3)	45 (64,3)	338 (58,2)
$\alpha 7$	5 (8,8)	16 (21,4)	12 (17,1)	137 (23,6)
$\alpha 6$	3 (5,3)	12 (16)	7 (10)	55 (9,5)
$\alpha 5$	2 (3,5)	4 (5,3)	6 (8,6)	51 (8,7)
Всего генотипов*	57	75	70	581

Примечание: * микст-генотипы детектированы в 593 генотипированных образцах.
Note: * mixed genotypes were detected in 593 genotyped samples.

ВКР при цервикальной дисплазии различной степени тяжести. С учетом того, что в Республике Беларусь в 2025 г. начинается вакцинация против ВПЧ-инфекции в рамках Национального календаря профилактических прививок¹ девочек, которым в 2025 г. исполняется 11 лет, и по эпидемическим показаниям девочек и женщин в возрасте от 11 до 45 лет с ВИЧ-инфекцией, ранее не привитых против ВПЧ-инфекции, полученные данные лягут в основу оценки эффективности программы вакцинации против ВПЧ ВКР и усовершенствования программ скрининга.

Заключение.

1. По результатам проведенного цитологического исследования интраэпителиальная неоплазия разной тяжести установлена в 4,4% и 4,1% у лиц репродуктивного возраста и в общей популяции соответственно. В общей популяции доля женщин с HSIL составила 0,96%, LSIL — 1,29% и ASC-US — 1,84%.
2. Показано, что в исследуемой выборке в 48,5% случаев ВПЧ ассоциировался с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями, у женщин репродуктивного возраста с ВПЧ ВКР этот показатель был выше и составил 51%.
3. При тяжелой степени дисплазии ШМ в 69,2% случаев идентифицирован 16 тип ВПЧ ($p=0,027$). При легкой степени в 18% детектировали 45 тип

чий в частоте встречаемости других генотипов ВПЧ ВКР не установлено. Среди женщин с различной степенью дисплазии ШМ отмечено доминирование ВПЧ филогенетической группы $\alpha 9$. С наибольшей частотой (82,4%) ВПЧ этой группы были представлены у женщин с HSIL.

4. В 35,5% случаев при HSIL получены отрицательные результаты на ВПЧ ВКР. Необходимо дополнительно наряду с вирусными факторами рассматривать влияние других факторов на развитие дисплазии ШМ и проводить дальнейшие исследования в этом направлении.

5. С учетом высокой частоты предопухолевой патологии ШМ у женщин репродуктивного возраста необходимо проведение ряда мероприятий, направленных как на раннее выявление дополнительных маркеров опухолевой трансформации с целью сохранения репродуктивной функции женщины и ее здоровья в целом, так и на специфическую иммунопрофилактику.

Исследование выполнено в рамках проекта «Разработать и внедрить алгоритм скрининговых мероприятий по раннему выявлению рака шейки матки» (номер государственной регистрации 20180787 от 01.06.2018).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Логинава О.П., Шевченко Н.И., Вейалкин И.В. Гасич Е.Л. Эпидемиологические аспекты распространенности рака шейки матки в Гомельской области // *Здоровье и окружающая среда*. 2024. № 34. С. 340–346. [Lohinava O.P., Shevchenko N.I., Veyalkin I.V. Gasich E.L. Epidemiological aspects of the prevalence of cervical cancer in the Gomel region. *Health and Environment*, 2024, No. 34, pp. 340–346 (In Russ.).]

2. Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические рекомендации. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки. М., 2020. 59 с. [Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Clinical guidelines. Cervical intraepithelial neoplasia, erosion and ectropion of the cervix. Moscow, 2020. 59 p. (In Russ.)].
3. Swain M. Update on the pathological classification of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer // *Journal of Colposcopy and Lower Genital Tract Pathology*. 2023. No. 1 (2). P. 56–63. https://dx.doi.org/10.4103/JCLGTP.JCLGTP_17_23.
4. Nayar R., Wilbur D.C. The Pap test and Bethesda // *Cancer Cytopathol*. 2015. Vol. 123, No. 5. P. 271–281. <https://dx.doi.org/10.1002/cncy.21521>.
5. Bruni L., Albero G., Serrano B. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 17 June 2019. [cited 2020 Aug 17; Farzaneh F., Mohammadi S., Ghaffari E., Hosseini A., Younesi S., Taheri Amin M.M. Frequency of HR-HPV Types in Patients with High Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) // *J. Obstet. Gynecol. Cancer Res*. 2021. No. 6 (3). P. 122–127. <https://doi.org/10.30699/jogcr.6.3.122>.
6. Качалина Е.Д. Выявление папилломавирусной инфекции в соскобах с шейки матки у женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией и раке: цитологическое исследование и ВПЧ-тестирование // *Новости клинической цитологии России*. 2016. Т. 20, № 1–2. С. 20–22. [Kachalina E.D. Detection of papillomavirus infection in scrapings from the cervix of women with cervical intraepithelial neoplasia and cancer: cytological examination and HPV testing. *News of clinical cytology of Russia*, 2016, Vol. 20, No. 1–2, pp. 20–22 (In Russ.)].
7. Chen Z., Schiffman M., Herrero R. et al. Classification and evolution of human papillomavirus genome variants: Alpha-5 (HPV26, 51, 69, 82), Alpha-6 (HPV30, 53, 56, 66), Alpha-11 (HPV34, 73), Alpha-13 (HPV54) and Alpha-3 (HPV61) // *Virology*. 2018. Vol. 516. P. 86–101. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2018.01.002>.
8. Loopik D.L., Bentley H.A., Eijgenraam M.N. et al. The Natural History of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grades 1, 2, and 3: A Systematic Review and Meta-analysis // *J. Low Genit. Tract. Dis*. 2021. Vol. 1, No. 25 (3). P. 221–231. <https://dx.doi.org/10.1097/LGT.0000000000000604>.
9. Zhang X., Bai J., Yuan C. Long L., Zheng Z., Wang Q., Chen F., Zhou Y. Bioinformatics analysis and identification of potential genes related to pathogenesis of cervical intraepithelial neoplasia // *J. Cancer*. 2020. Vol. 11, No. 8. P. 2150–2157. <https://dx.doi.org/10.7150/jca.38211>.
10. Венедиктова М.Г., Саранцев А.Н., Морозова К.В., Оруджова К.Ф. Современный взгляд на комплексную терапию дисплазии шейки матки в условиях инфицирования вирусом папилломы человека // *РМЖ. Мать и дитя*. 2019. Т. 2, № 3. С. 237–242. [Venediktova M.G., Sarantsev A.N., Morozova K.V., Orudzhova K.F. Complex treatment for cervical intraepithelial neoplasia in human papillomavirus persistence: state-of-the-art. *Russian Journal of Woman and Child Health*, 2019, Vol. 2, No. 3, pp. 237–242 (In Russ.)].
11. Okunade K.S. Human papillomavirus and cervical cancer // *J. Obstet. Gynaecol*. 2020. Vol. 40, No. 5. P. 602–608. <https://dx.doi.org/10.1080/01443615.2019.1634030>.
12. Ronco G., Rossi G.P. Role of HPV DNA testing in modern gynaecological practice // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol*. 2018. No. 47. P. 107–118. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.08.002>.
13. Clarke M.A., Cheung L.C., Castle P.E. Schiffman M., Tokugawa D., Poitras N., Lorey T., Kinney W., Wentzensen N. Five-year risk of cervical precancer following p16/Ki-67 dual-stain triage of HPV-positive women // *JAMA Oncol*. 2019. Vol. 5, No. 2. P. 181–186. <https://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4270>.
14. Li Y.C., Zhao Y.Q., Li T.Y. et al. The performance of immunocytochemistry staining as triaging tests for high-risk HPV-positive women: A 24-month prospective study // *J. Oncol*. 2020. Vol. 2020. P. 6878761. <https://dx.doi.org/10.1155/2020/6878761>.
15. Curry S.J., Krist A.H., Owens D.K. et al. Screening for cervical cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement // *JAMA*. 2018. Vol. 320, No. 7. P. 674–686. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.10897>.
16. Сметанина О.В., Кузьминых Д.А., Сметанина С.В., Гамаюнов С.В., Ускова Е.Ю. Скрининг рака шейки матки: к вопросу об организации // *Акушерство и гинекология*. 2021. № 4. С. 143–149. [Smetanina O.V., Kuzminykh D.A., Smetanina S.V., Gamayunov S.V., Uskova E.Yu. Cervical cancer screening: on the issue of organization. *Obstetrics and Gynecology*, 2021, No. 4, pp. 143–149. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.4.143-149> (In Russ.)].
17. Possati-Resende J.C., Fritsch T.Z., Souza K.C.B. Risk Profile of High-grade Cervical Lesions and Cervical Cancer Considering the Combination of Cytology, HPV Genotype, and Age among Women Undergoing Colposcopy // *Rev. Bras Ginecol Obstet*. 2023. Vol. 45, No. 11. P. 689–698. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0043-1772483>.
18. Nicolás I., Marimont L., Barnadas E. et al. HPV-negative tumors of the uterine cervix // *Mod. Pathol*. 2019. No. 32 (8). P. 1189–1196. <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0249-1>.
19. Yoshida H., Shiraishi K., Kato T. Molecular Pathology of Human Papilloma Virus-Negative Cervical Cancers // *Cancers (Basel)*. 2021. No. 13 (24). P. 6351. <https://doi.org/10.3390/cancers13246351>.

¹ Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 17.05.2018 № 42 «О профилактических прививках» (в редакции от 01.07.2024). https://minzdrav.gov.by/upload/lcfiles/постановление_МЗ_2024_111.pdf.

20. Nelson C.W., Mirabello L. Human papillomavirus genomics: Understanding carcinogenicity // *Tumour Virus Res.* 2023. No. 15. P. 200258. <https://doi.org/10.1016/j.tvr.2023.200258>.
21. Chen R., Li Y., Li X. Wang X., Lü W., Fu Y. Age-specific 3-year risk of cervical precancer among HPV-positive women attending screening: a post hoc analysis from a retrospective cohort // *Infect Agents Cancer.* 2024. Vol. 19, No. 53. <https://doi.org/10.1186/s13027-024-00614-2>.
22. Беляковский В.Н., Воробаев Е.В. Папилломавирусная инфекция и рак шейки матки. *Проблемы здоровья и экологии.* 2006. № 4. С. 18–23. [Belyakovskiy V.N., Voropaev E.V. Papillomavirus infection and cervical cancer. *Problems of health and ecology*, 2006, No. 4, pp. 18–23 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2006-3-4-3>.
23. Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Туранова О.В. и др. Результаты тестирования на вирус папилломы человека при самостоятельном и врачебном заборе материала // *Гинекология.* 2017. № 19 (1). С. 56–62. [Belokrinitckaya T.E., Frolova N.I., Turanova O.V. et al. Results of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples. *Gynecology*, 2017, No. 19 (1), pp. 56–62 (In Russ.)].
24. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Biological agents // *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2012. 100 (Pt B). P. 1–441. PMID: 23189750.
25. Adcock R., Cuzick J., Hunt W.C., McDonald R.M. New Mexico HPV Pap Registry Steering Committee. Role of HPV Genotype, Multiple Infections, and Viral Load on the Risk of High-Grade Cervical Neoplasia // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019. No. 28 (11). P. 1816–1824. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-0239>.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 16.06.2025 г.

Авторство: вклад в концепцию и план исследования — О. П. Логинова, Н. И. Шевченко. Вклад в сбор данных — О. П. Логинова, А. В. Воробаева. Вклад в анализ данных и выводы — О. П. Логинова, Е. Л. Гасич. Вклад в подготовку рукописи — О. П. Логинова.

Сведения об авторах:

Логинова Ольга Павловна — врач клинической лабораторной диагностики лаборатории клеточных технологий государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»; Республика Беларусь, 246040, Гомель, ул. Ильича, д. 290; e-mail: loginovaolga81@mail.ru; ORCID 0000–0001–7189–3799; SPIN-код 5050–0303;

Шевченко Наталья Ивановна — кандидат биологических наук, доцент, врач-лаборант (заведующий) лаборатории клеточных технологий государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»; Республика Беларусь, 246040, Гомель, ул. Ильича, д. 290; e-mail: shevchenkonl@bk.ru; ORCID 0000–0003–0579–6215; SPIN-код 8174–8299;

Воробаева Алла Викторовна — кандидат биологических наук, доцент, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории клеточных технологий государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»; Республика Беларусь; 246040, Гомель, ул. Ильича, д. 290; e-mail: allo4ka3665@mail.ru; ORCID 0000–0001–7189–3799; SPIN-код 8605–3913;

Гасич Елена Леонидовна — доктор биологических наук, доцент, заведующий лабораторией диагностики ВИЧ и сопутствующих инфекций государственного учреждения «Республиканский центр гигиены и общественного здоровья»; Республика Беларусь, 220114, Минск, ул. Филимонова, д. 23; e-mail: elena.gasich@gmail.com; ORCID 0000–0002–3662–3045; SPIN-код 1709–2136.