

Папилломавирусная инфекция и заболевания шейки матки у беременных женщин. Факторы риска социального статуса, репродуктивного и контрацептивного поведения

Т.Н. Бибнева^{✉1}, Г.Б. Дикке²

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

³ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева», Санкт-Петербург, Россия

✉bebn@mail.ru

Аннотация

Цель. Определить факторы риска инфицирования вирусом папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска (ВКР) и заболеваний шейки матки (ЗШМ) у беременных женщин, связанные с особенностями социального статуса, репродуктивного и контрацептивного поведения.

Материалы и методы. Дизайн: открытое сравнительное неинтервенционное когортное исследование в параллельных группах. Число пациенток – 330, из них 148 человек без ВПЧ и с ВПЧ – 182. Они разделены на 4 группы в зависимости от наличия или отсутствия ЗШМ. Методы: анализ анамнестических данных, общеклинические, тест «Квант-21» для определения ВПЧ, цитологическое исследование, расширенная кольпоскопия.

Результаты. Выявлены наиболее значимые факторы риска инфицирования ВПЧ ВКР: микоплазменная инфекция (отношение шансов – ОШ 5,9) и бактериальный вагиноз в анамнезе (ОШ 5,3), употребление алкоголя (ОШ 4,0). Значимыми также являются инфекции, передаваемые половым путем, в анамнезе (трихомоноз и хламидийная инфекция), а также более 3 половых партнеров (ОШ 2,7). Наиболее значимыми факторами риска ЗШМ у ВПЧ-инфицированных женщин оказались: возраст старше 35 лет (ОШ 3,8), бактериальный вагиноз в анамнезе (ОШ 3,0) и отсутствие регулярного скрининга (ОШ 2,4). Кроме того, имело значение коитархе ранее 16 лет (ОШ 2,2). Обнаружены также факторы, указывающие на низкий риск инфицирования ВПЧ ВКР – использование презервативов (ОШ 0,3), а о низком риске ЗШМ свидетельствовали возраст моложе 25 лет (ОШ 0,2) и регулярный скрининг (ОШ 0,3).

Заключение. Инфицированность ВПЧ ВКР и распространенность ЗШМ у беременных на фоне ВПЧ-инфекции связаны преимущественно с социальными факторами риска, в меньшей степени – с факторами репродуктивного и контрацептивного поведения.

Ключевые слова: беременность, вирус папилломы человека, заболевания шейки матки, факторы риска.

Для цитирования: Бибнева Т.Н., Дикке Г.Б. Папилломавирусная инфекция и заболевания шейки матки у беременных женщин. Факторы риска социального статуса, репродуктивного и контрацептивного поведения. Гинекология. 2020; 22 (6): 74–79. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200460

Original Article

Papillomaviral infection and cervical diseases in pregnant women. Risk factors of social status, reproductive and contraceptive behavior

Tamara N. Bebnava^{✉1}, Galina B. Dikke²

¹People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

³Inozemtsev Academy of Medical Education, Saint Petersburg, Russia

✉bebn@mail.ru

Abstract

Aim. To determine the risk factors for human papillomavirus of high carcinogenic risk (HPV HCR) and cervical diseases (CD) in pregnant women associated with the social status, reproductive and contraceptive behavior.

Materials and methods. Design: open-label comparative non-interventional cohort study in parallel groups. The total number of patients – 330 people, of whom 148 women were negative for HPV and 182 women were positive. They were divided into 4 groups depending on the presence or absence of CD. Methods: analysis of anamnesis data, general clinical, test “Kvant-21” to determine HPV, cytological examination, extended colposcopy.

Results. The most significant risk factors for HPV HRS infection were identified: history of mycoplasma infection (OR 5.9) and BV (OR 5.3), alcohol consumption (OR 4.0). A history of STIs (trichomoniasis and chlamydial infection), as well as more than 3 sexual partners (OR 2.7) were also significant. The most significant risk factors for CD in HPV-infected women were: age over 35 years (OR 3.8), a history of bacterial vaginosis (OR 3.0), and lack of regular screening (OR 2.4). The coitarche earlier than 16 years old (OR 2.2) also mattered. There were also found factors indicating a low risk of HPV infection – the use of condoms (OR 0.3), and a low risk of CD was indicated by age under 25 years (OR 0.2) and regular screening (OR 0.3).

Conclusion. HPV infection with HRS and the prevalence of CMC in pregnant women against the background of HPV infection is associated mainly with social risk factors, to a lesser extent – with factors of reproductive and contraceptive behavior.

Key words: pregnancy, human papillomavirus, cervical diseases, risk factors.

For citation: Bebnava T.N., Dikke G.B. Papillomaviral infection and cervical diseases in pregnant women. Risk factors of social status, reproductive and contraceptive behavior. Gynecology. 2020; 22 (6): 74–79. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200460

Распространенность инфекций, вызванных вирусами папилломы человека (ВПЧ) у беременных женщин, составляет от 5,5 до 65% [1] и обнаруживается в 2 раза чаще по сравнению с небеременными [2]. Развитие неопластических процессов шейки матки (ШМ) во время беременности объясняется увеличением возраста беременных женщин и ростом распространенности папилломавирусной инфекции (ПВИ) [3].

Признание факта, что инфицирование ВПЧ – необходимое условие развития рака ШМ (РШМ), имеет большое практическое значение, так как привело к пересмотру концепции групп риска: к группе высокого риска развития РШМ сейчас принято относить женщин с персистирующей ПВИ и некоторыми факторами риска, в особенности – связанными с другими инфекциями [4]. Следствием этого явилась разработка новых стратегий скрининга и профилактики

тики РШМ. Однако они недостаточно разработаны для беременных женщин.

Диагностика ВПЧ у беременных женщин представляет интерес, во-первых, с точки зрения влияния на исходы беременности (показана большая частота задержки роста плода, преждевременного излития околоплодных вод, преэклампсии и преждевременных родов), во-вторых, предполагается, что беременность может усугублять тяжесть предраковых заболеваний ШМ (ЗШМ) [1]. Повышенная чувствительность эпителия ШМ к ВПЧ у беременных связана с влиянием эстрогенов и прогестерона, которые увеличивают экспрессию ВПЧ 16-го типа [5]. Однако российскими регламентирующими документами предусмотрено лишь выполнение цитологического исследования у беременных при постановке на диспансерный учет, что ограничивает возможность проведения профилактических мероприятий. Определение факторов риска может стать основанием для более углубленного обследования.

Распространенность ПВИ в популяции беременных женщин в России не определена, а факторы риска инфицирования ВПЧ и ЗШМ изучены недостаточно в отличие от небеременных женщин. Н.В. Зароченцевой 11 лет назад показано, что частота доброкачественных ЗШМ у беременных составляет 78,6% с преобладанием в их структуре цервикальных интраэпителиальных неоплазий (34%), эктопии (24%) и полиповидных образований цервикального канала (9%), протекающих на фоне воспаления. Факторами риска развития доброкачественных ЗШМ названы урогенитальные инфекции, раннее начало половой жизни, курение, отсутствие адекватной терапии ЗШМ в прегравидарном периоде (вывод сделан на основании преобладания указанных факторов у пациенток с ЗШМ по сравнению с женщинами без них, при этом методы статистического анализа не применялись) [6]. Более поздних исследований ПВИ и ЗШМ у беременных женщин в русскоязычной литературе не обнаружили. В зарубежной литературе также не найдено исследований факторов риска у беременных женщин. Одними из значительных факторов риска инфекции ВПЧ у небеременных женщин признаны раннее начало половой жизни (возраст <15 лет) и полигамия, указываются также низкий уровень образования, развод, статус безработной, низкий доход и курение [7], а также аногенитальные бороздки в анамнезе [8].

Изложенное свидетельствует об актуальности выбранной темы и послужило основанием для исследования.

Цель исследования – определить факторы риска инфицирования ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР) и ЗШМ у беременных женщин, связанные с особенностями социального статуса, репродуктивного и контрацептивного поведения.

Материалы и методы

Дизайн исследования: открытое сравнительное неинтервенционное когортное клиническое исследование в параллельных группах. Общее число пациенток, включенных в данное исследование, составило 330 человек, из них с отрицательным результатом на ВПЧ 148 женщин и с положительным – 182. При создании протокола исследования учитывались положения Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (пересмотр 2008 г.), а также документа «Международные этические рекомендации по проведению биомедицинских исследований с участием людей». Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». Все пациентки дали информированное согласие на участие в исследовании.

Отбор пациенток производили в соответствии с критериями включения и исключения. Критерии включения: возраст пациенток 18–45 лет, беременность. Критерии исключения: тяжелые соматические заболевания, резус-отрицательный фактор крови, преэклампсия, угроза прерывания беременности, психические заболевания и когнитивные расстройства, инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), без предварительной санации, злокачествен-

ные новообразования любой локализации, отказ пациентки от участия в исследовании.

Для проведения обследования включенные в исследование пациентки разделены на 4 группы: 1-я (n=73) – без ЗШМ и с отрицательными результатами на ВПЧ (ЗШМ-/ВПЧ-); 2-я (n=75) – с наличием ЗШМ и отрицательными результатами на ВПЧ (ЗШМ+/ВПЧ-); 3-я (n=96) – без ЗШМ и с положительными результатами на ВПЧ (ЗШМ-/ВПЧ+); 4-я (n=86) – с наличием ЗШМ и положительными результатами на ВПЧ (ЗШМ+/ВПЧ+). ЗШМ включали: N87. Дисплазия шейки матки; N72. Воспалительная болезнь шейки матки; N88. Другие невоспалительные болезни женских половых органов.

Применялись общеклинические методы исследования (изучение жалоб и анамнеза, объективное и акушерское обследование); лабораторные методы включали тестирование на ВПЧ и возбудителей ИППП методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (тест «Квант-21»), цитологическое исследование мазков экто- и эндоцервикса по Папаниколу с оценкой по классификации Бетесда (пересмотр 2014 г.); функциональные методы – кольпоскопия (для оценки кольпоскопических картин использовали принятую в России классификацию, предложенную Международной федерацией патологии шейки матки и кольпоскопии, принятую в 2011 г. на XII Всемирном конгрессе в Рио-де-Жанейро).

Статистический анализ данных выполнен с помощью статистических пакетов SAS 9.4, Statistica 12 и IBM-SPSS-24. При анализе количественных признаков вычисляли среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD); качественные – фактические и процентные частоты наблюдений (n, %). Статистическую значимость различий между двумя средними показателями оценивали с помощью непарного t-теста Стьюдента с поправкой Бонферрони (различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$). Использовали метод логит-регрессионных моделей с целью выявления наиболее значимых факторов риска.

Результаты

В табл. 1, 2 представлена общая клиническая характеристика обследованных женщин, стратифицированная в зависимости от особенностей социального статуса, репродуктивного и контрацептивного поведения.

Средний возраст пациенток составил 29 (SD±2) лет, большинство из них находилось в среднем репродуктивном возрасте (25–35 лет – суммарно 64,5%). Пациентки старшей возрастной группы (старше 35 лет) статистически значимо чаще имели ЗШМ (25,6%, 22/86) по сравнению с другими группами ($p < 0,05$). В отношении вредных привычек выявили, что большее число пациенток с ВПЧ и ЗШМ курят или курили до начала беременности и признают за собой употребление алкогольных напитков по сравнению со здоровыми (54,5% против 24,7% и 24,4% против 5,5% соответственно, $p = 0,0004$, $p = 0,006$).

Возраст начала половой жизни ниже в группах, инфицированных ВПЧ (16,6–16,9 года), по сравнению с ВПЧ-отрицательными женщинами (17,8–18,2 года). Беременные, инфицированные ВПЧ, как с ЗШМ, так и без них, указывали на большее число половых партнеров, чем пациентки без вируса. Число пациенток с ЗШМ, инфицированных ВПЧ, имевших 4 и более партнеров в течение последних 3 лет, в 2,8 раза больше по сравнению со здоровыми беременными женщинами (38,3% против 13,7%, $p = 0,0009$). В 3 и 4-й группах с меньшей частотой встречались женщины, указавшие одного полового партнера, нежели в 1 и 2-й группах.

Анализ посещений гинеколога (в плане скрининга РШМ) показал, что наиболее часто эта опция выявлялась у беременных без ВПЧ и без ЗШМ – ежегодно или 1 раз в 2 года подвергались скринингу 83,6% из них. Женщины с ВПЧ (как с ЗШМ, так и без них) чаще, чем женщины без вируса, отказывались от осмотра гинекологом либо делали это реже, чем 1 раз в 3 года, при этом максимальное их число (67,4%) – в группе пациенток с ВПЧ и ЗШМ по сравнению с имеющими ВПЧ без ЗШМ (46,9%, $p = 0,008$).

Таблица 1. Возрастной состав обследованных женщин и особенности социального статуса (n=330)								
Table 1. Age characteristics and social status features of the examined women (n=330)								
Возраст	Группы							
	1-я (n=73) ЗШМ-/ВПЧ-		2-я (n=75) ЗШМ+/ВПЧ-		3-я (n=96) ЗШМ-/ВПЧ+		4-я (n=86) ЗШМ+/ВПЧ+	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>Возрастная структура, лет</i>								
<25	23	31,6	15	20,0	10	10,4*	8	9,3*#
25–30	20	27,6	22	29,3	38	39,6	26	30,2
31–35	21	29,0	30	40,0	40	41,7	30	34,0
>35	9	11,8	8	10,7	8	8,3	22	25,6*#
<i>Наличие вредных привычек</i>								
Курят	18	24,7	29	38,7	42	43,8	46	54,5*
Употребляли ранее алкоголь	4	5,5	10	13,3	18	18,8*	21	24,4*
<i>Число половых партнеров в течение 3 лет</i>								
1	43	58,9	32	42,7	19	19,8*#	13	15,1*#
2–3	17	23,3	11	14,7	31	32,3	20	23,3
4 и более	10	13,7	22	29,3*	29	30,2*	33	38,3*
Не указали	3	4,1	10	13,3	17	17,7	20	23,3*
<i>Частота инфекционных заболеваний полового тракта в анамнезе</i>								
Трихомониаз	8	11,0	26	34,7*	29	30,2*	30	34,9*
Хламидийная инфекция	14	19,2	20	26,7	38	39,6*	37	43,0*
Микоплазменная инфекция	23	31,5	42	56,0*	56	58,3*	48	55,8*
Аэробный вагинит	11	15,1	27	36,0	34	35,4	49	57,0*
Кандидозный вульвовагинит	16	21,9	23	30,7	36	37,5	38	44,2*
БВ	8	11,0	25	30,0	38	39,6*	57	66,2*
<i>Частота посещений акушера-гинеколога (цитологическое исследование)</i>								
Ежегодно	36	49,4	17	22,7*	25	26,0	12	14,0*
1 раз в 2 года	25	34,2	32	42,7	26	27,1	16	18,6
1 раз в 3–5 лет	12	16,4	18	24,0	19	19,8	30	34,8
Не посещали	0	0	8	10,6	26	27,1*	28	32,6*#
Здесь и далее в табл. 2: различия статистически значимы (при $p < 0,05$) по сравнению с соответствующим значением *в группе 1; #в группе 2; в группе 3.								
Here and below in table. 2: the differences are statistically significant ($p < 0.05$) compared to the corresponding value *in group 1; #in group 2; in group 3.								

Беременные с ВПЧ статистически значимо чаще незамужние. По признаку наличия или отсутствия детей разницы между группами не выявили. Подобное соотношение наблюдалось и в отношении перво- и повторно беременных.

Анализ способов предохранения от нежелательной беременности показал, что наиболее часто использовались презервативы и комбинированные оральные контрацептивы (КОК). Носительницы ВПЧ статистически значимо реже использовали презерватив, чем беременные женщины без ВПЧ (22,1% против 53,4%, $p=0,0001$). Практика прерванного полового акта связана с существенно более высокими показателями женщин, инфицированных ВПЧ, и особенно с наличием ЗШМ – разница с пациентками без ЗШМ и ВПЧ в 10 раз выше (29,1% против 2,7%, $p=0,0001$).

Каждая участница исследования имела не менее 2 инфекционных заболеваний, среди них преобладали микоплазменная инфекция (51,2%, 169/330) и бактериальный вагиноз – БВ (45,5%, 150/330). Среднее количество инфекций на одну беременную составило 2,8 (0,6).

Сравнительная частота и структура поражений ШМ у беременных женщин, инфицированных и не инфицированных ВПЧ, с ЗШМ или без них представлена в табл. 3.

Обращает на себя внимание статистически значимо более частое поражение ШМ, вызванное воспалительной реакцией тканей у ВПЧ-инфицированных пациенток, которая по данным цитологического исследования выявлена у 72,1% из них по сравнению с 21,4% у ВПЧ-отрицательных пациенток ($p < 0,0001$). Также статистически значимо выше суммарная частота интраэпителиальных поражений раз-

личной степени тяжести – 17,4% против 2,6% соответственно ($p=0,005$).

Генотипирование ВПЧ продемонстрировало присутствие вирусов 16/18-го типа у 44,5% пациенток (81/182). Расчет связи ЗШМ с инфицированностью ВПЧ ВКР показал, что носительство ВПЧ сопровождается достоверно большей частотой воспалительных ЗШМ с ОШ 9,5 (95% доверительный интервал – ДИ 4,61–19,69, $p < 0,0001$) и интраэпителиальных поражений ШМ различной степени тяжести с ОШ 7,7 (95% ДИ 1,70–34,95, $p=0,005$) по сравнению с женщинами без ВПЧ.

У ВПЧ-отрицательных женщин по данным кольпоскопического исследования ЗШМ представлены только воспалительными изменениями (27,9%), у остальных кольпоскопическая картина нормальная. При положительном ВПЧ воспалительные заболевания отмечались у 80,2% ($p < 0,0001$; ОШ 10,4; 95% ДИ 5,02–21,7). Поражения ШМ 1 и 2-й степени встречались с частотой 17,5% ($p < 0,0004$) по сравнению с ВПЧ-отрицательными пациентками, у которых кольпоскопических признаков поражения ШМ нет. Нормальные кольпоскопические картины у ВПЧ-инфицированных пациенток отсутствовали. Наличие йоднегативных зон отмечали с равной частотой в обеих группах (5,3 и 2,3% соответственно, $p=0,56$). Цитологическое исследование ШМ подтвердило наличие LSIL у 5,8% (5/86) пациенток с ВПЧ, HSIL – у 3,5% (3/86), суммарно – 9,3% (8/86), что оказалось почти в 2 раза ниже по сравнению с кольпоскопией ($p=0,06$). У 1 пациентки без ВПЧ обнаружили LSIL (1,3%, 1/75). Разница в общей частоте выявленной патологии при кольпоскопии и цитологическом ис-

Таблица 2. Особенности репродуктивного и контрацептивного поведения обследованных пациенток (n=330)
Table 2. Features of the reproductive and contraceptive behavior of the examined patients (n=330)

Возраст	Группы							
	1-я (n=73) ЗШМ-ВПЧ-		2-я (n=75) ЗШМ+/ВПЧ-		3-я (n=96) ЗШМ-/ВПЧ+		4-я (n=86) ЗШМ+/ВПЧ+	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>Возраст коитархе</i>								
Возраст, лет	18,9		17,8		16,9*		16,6*	
<i>Возрастная структура коитархе</i>								
Младше 15	5	6,8	11	14,7	26	27,1*	39	45,3**§
15–16	18	11,0	9	12,0	21	21,9*	21	24,4
17–18	13	15,1	14	18,7	19	19,8	18	20,9
19–21	24	30,1	16	21,3	17	17,7*	5	5,8*
Старше 21	28	37,0	25	33,3	13	13,5*#	3	3,5**§
<i>Семейное положение</i>								
Замужем	38	52,1	19	25,3*	27	28,1	19	22,1*
Не замужем	18	24,7	30	40,0	37	38,6	38	44,2
Разведены	17	23,2	26	34,7	32	33,3	29	33,7
<i>Наличие детей</i>								
Дети есть	43	58,9	43	57,3	40	41,7	46	53,5
Детей нет	30	41,1	32	42,7	56	58,3	40	46,5
<i>Распределение первобеременных и повторно беременных</i>								
Первобеременные	32	43,8	21	28,0	29	30,2	29	33,7
Повторно беременные	41	56,3	54	72,0	67	69,8	57	66,6
<i>Методы контрацепции, используемые до наступления беременности</i>								
Прерванный половой акт	2	2,7	12	16,0	19	19,8*	25	29,1*
Презерватив	39	53,4	26	27,1	24	32,0*	19	22,1*
КОК	24	32,9	20	26,7	31	32,3	27	31,4
ВМК	5	6,9	3	4,0	8	8,3	6	7,0
Хирургическая стерилизация	–	–	2	2,7	1	1,0	–	–
Не использовали	22	30,1	27	36,0	25	26,0	19	22,1

Примечание. ВМК – внутриматочные контрацептивы.

Таблица 3. Результаты цитологического исследования у беременных женщин (n=330)
Table 3. Results of cytological examination in pregnant women (n=330)

Характеристики	Группы, n=330			
	1-я (n=73) ЗШМ-ВПЧ-, абс. (%)	2-я (n=75) ЗШМ+/ВПЧ-, абс. (%)	3-я (n=96) ЗШМ-/ВПЧ+, абс. (%)	4-я (n=86) ЗШМ+/ВПЧ+, абс. (%)
ASCUS	0	1 (1,3)	0	17 (19,8)
LSIL	0	1 (1,3)	0	5 (5,8)
HSIL	0	0	0	3 (3,5)
Воспаление	0	16 (21,4)**	0	62 (72,1)***§#
Норма	73 (100)	57 (76,0)*	96 (100)	9 (10,4)***§#

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 – различия статистически значимы по сравнению с соответствующим значением в группе 1; #различия статистически значимы (при p<0,05) по сравнению с соответствующим значением в группе 2; §в группе 3.
 *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 – the differences are statistically significant compared to the corresponding value in group 1; #differences are statistically significant (p<0,05) compared to the corresponding value in group 2; §in group 3.

следовании у беременных пациенток с ЗШМ независимо от инфицированности ВПЧ (n=161) также статистически не значима (9,3%, 15/161 против 5,6%, 9/161 соответственно, p=0,29, частота несовпадений результатов – 3,7%).

Для выявления факторов, влияющих на инфицированность ВПЧ ВКР и ЗШМ, проведен многомерный регрессионный анализ. Результаты представлены в табл. 4. Вероятность инфицирования ВПЧ ВКР и ЗШМ стратифицирована в зависимости от категории исследуемых факторов риска и значимости вероятного риска.

Наиболее значимыми факторами риска инфицирования ВПЧ ВКР оказались: микоплазменная инфекция (ОШ 5,9), БВ в анамнезе (ОШ 5,3) и употребление алкоголя (ОШ 4,0).

Кроме того, значимы ИППП в анамнезе (трихомониаз и хламидийная инфекция), а также более 3 половых партнеров в течение 3 лет (ОШ 2,7).

Наиболее значимыми факторами риска ЗШМ у ВПЧ-инфицированных женщин оказались: возраст старше 35 лет (ОШ 3,8), БВ в анамнезе (ОШ 3,0) и отсутствие регулярного скрининга (ОШ 2,4). Имело также значение коитархе ранее 16 лет (ОШ 2,2).

Обнаружены также факторы, указывающие на низкий риск инфицирования ВПЧ ВКР и ЗШМ. Наиболее значимым фактором, свидетельствующим о низком риске инфицирования ВПЧ, явилось использование презервативов (ОШ 0,3), а о низком риске ЗШМ – возраст моложе 25 лет (ОШ 0,2) и регулярный скрининг (ОШ 0,3).

Таким образом, значимыми факторами риска инфицирования ВПЧ ВКР являются микоплазменная инфекция и БВ в анамнезе, употребление алкоголя, а также ИППП в анамнезе (трихомониаз и хламидийная инфекция), более 3 половых партнеров в течение 3 лет. Факторы риска ЗШМ у ВПЧ-инфицированных женщин представлены возрастом старше 35 лет; БВ в анамнезе и отсутствием регулярного скрининга. Имело также значение коитархе ранее 16 лет.

Результаты и обсуждение

В исследовании показано, что носительство ВПЧ сопровождается достоверно большей частотой воспалительных ЗШМ по сравнению с неинфицированными пациентками (72,1%, 62/86 против 21,4%, 16/75 соответственно). Также статистически значимо выше суммарная частота интраэпителиальных поражений различной степени тяжести (17,4%, 15/86 против 2,6%, 2/75 соответственно, $p=0,005$). По данным других авторов аномальные результаты цитологического исследования встречаются у беременных женщин с частотой от 3,4 до 10% и у небеременных – 8–12% [9], что ниже по сравнению с результатами, полученными в исследовании.

Нами выявлена более высокая доля беременных старшего возраста среди носительниц ВПЧ. У беременных женщин в возрасте 25, 25–30 и ≥ 30 лет распространенность инфекции ВПЧ составила 5,5, 19,4 и 30,3% соответственно против 23,9, 13,3 и 14,8% соответственно в исследовании P. Liu и соавт. (2014 г.) [10].

Возраст начала половой жизни ниже в группах, инфицированных ВПЧ (16,6–16,9 года), по сравнению с ВПЧ-отрицательными женщинами (17,8–18,2 года, p между 1 и 3, 4-й группами $<0,05$). Данная находка совпадает с результатами исследования с участием более 80 тыс. небеременных женщин, в котором инфицированность ВПЧ и уровень интраэпителиальных изменений ШМ – самый высокий в подгруппе от 10 до 19 лет [11]. Также Z. Mbulawa и соавт. отмечают возраст первого полового акта моложе 18 лет (ОШ 6,6; 95% ДИ 3,14–13,0) и курение (ОШ 3,7; 95% ДИ 1,4–9,9) в повышении инфицированности ВПЧ, что совпадает с полученными нами результатами [12].

Наличие более 3 партнеров в течение последних 3 лет в 2 раза выше у пациенток с ЗШМ и инфицированных ВПЧ по сравнению со здоровыми беременными. Эти результаты совпадают с данными о более высокой вероятности заражения ВПЧ при большем числе половых партнеров в течение жизни в исследованиях среди небеременных женщин (4–10 партнеров: ОШ 2,9; 95% ДИ 1,1–8,0) [13] или 2 и более половых партнеров в исследовании среди беременных (ОШ 2,2; 95% ДИ 1,1–4,7) и прямой связью ЗШМ с числом половых партнеров (ОШ 1,1; 95% ДИ 1,02–1,15) [9].

Анализ посещений гинеколога в плане скрининга РШМ показал, что наиболее часто эта опция выявлялась у беременных без ВПЧ и без ЗШМ – ежегодно или 1 раз в 2 года подвергались скринингу 83,6% из них. Женщины с ВПЧ (как с ЗШМ, так и без них) чаще, чем женщины без вируса, отказывались от осмотра гинекологом либо делали это реже, чем 1 раз в 3 года, при этом максимальное их число (67,4%, 58/86) в группе пациенток с ВПЧ и ЗШМ по сравнению с имеющими ВПЧ без ЗШМ (46,9% 45/96, $p=0,008$). Известно, что без скрининга риск РШМ в течение жизни составляет 3–5%, в некоторых регионах – 6,5%, в то время как в странах, где проводится регулярный организованный скрининг, он существенно ниже (например, 0,9% в Германии) [14]. Публикация шести рандомизированных клинических исследований с более чем 1/4 млн участников и последующим наблюдением до 8 лет, а также ряд высококачественных когортных исследований показали, что скрининг на ВПЧ приводит к значительно более высокому уровню выявления поражений ШМ высокого уровня [15]. Нами выявлено, что возраст моложе 25 лет и регулярный скрининг являются факторами, связанными с меньшим риском ЗШМ.

О связи инфекционного процесса и персистенции ВПЧ может свидетельствовать тот факт, что практически каж-

Таблица 4. Факторы риска инфицирования ВПЧ ВКР и ЗШМ у ВПЧ-инфицированных женщин (по сравнению с неинфицированными без ЗШМ; по результатам многомерного регрессионного анализа)
Table 4. Risk factors for HPV infection, cervix disorders (CD) and high risk for cancer in HPV-infected women (compared with uninfected women with no CD; based on the results of multivariate regression analysis)

Признак	ОШ	95% ДИ	p
Факторы риска инфицирования ВПЧ ВКР			
<i>Факторы риска социального статуса</i>			
Микоплазменная инфекция в анамнезе	5,9	2,9–12,0	0,001
БВ в анамнезе	5,3	2,3–12,3	$<0,001$
Употребление алкоголя	4,0	1,3–12,3	0,002
Трихомониаз в анамнезе	3,5	2,9–12,3	0,001
Хламидийная инфекция в анамнезе	2,8	1,4–5,6	0,007
Более 3 половых партнеров	2,7	1,2–6,1	0,02
<i>Факторы риска репродуктивного поведения</i>			
Не замужем/разведены	2,2	1,2–4,1	0,02
Коитархе ранее 16 лет	2,1	1,1–3,9	0,03
<i>Факторы риска контрацептивного поведения</i>			
Прерванный половой акт	8,8	2,0–39,0	0,002
Использование презервативов	0,3	0,2–0,6	$<0,001$
Факторы риска ЗШМ у ВПЧ-инфицированных женщин			
<i>Факторы риска социального статуса</i>			
Возраст старше 35 лет	3,8	1,6–9,0	0,04
БВ в анамнезе	3,0	1,6–5,5	0,001
Отсутствие регулярного скрининга	2,4	1,2–4,9	0,02
Возраст моложе 25 лет	0,2	0,1–0,8	0,03
Ежегодный скрининг РШМ	0,3	0,1–0,6	0,001
<i>Факторы риска репродуктивного поведения</i>			
Коитархе ранее 16 лет	2,2	1,2–4,1	0,02

дая участница исследования имела не менее 2 инфекционных заболеваний, среди них преобладали микоплазменная инфекция (51,2%, 169/330) и БВ (45,5%, 150/330). Среднее количество инфекций на 1 беременную составило 2,8 (0,6). Исследования свидетельствуют о высоком риске ПВИ среди небеременных женщин, ранее перенесших ИППП (ОШ 3,4; 95% ДИ 1,1–12,4) и БВ (ОШ 4,0; 95% ДИ 1,4–12,6) [12].

Нами не обнаружено влияния паритета на инфицированность ВПЧ, однако некоторыми авторами отмечается, что паритет имеет обратную связь с ПВИ [15]. Анализ способов предохранения от нежелательной беременности показал, что основным способом контрацепции у опрошенных пациенток являлось использование презервативов и средств КОК. Носительницы ВПЧ статистически значимо реже использовали презерватив, чем здоровые беременные женщины. Практика прерванного полового акта связана с более высокими показателями инфицированности ВПЧ и особенно наличием ЗШМ – разница с пациентками без ЗШМ и ВПЧ в 10 раз выше и статистически значима. Известно, что презервативы защищают от заражения ИППП, в том числе и ВПЧ [16], однако используются недостаточно [17], что показано и в исследовании. Некоторые публикации указывают на увеличение частоты ЗШМ при длительном использовании КОК [18], однако нами этого не обнаружено.

В других исследованиях факторы риска в многофакторном анализе включали начало половой жизни в возрасте моложе 20 лет (ОШ 1,8; 95% ДИ 1,01–3,03), отсутствие брака (ОШ 3,3; 95% ДИ 1,26–8,6), старший возраст при первой беременности (ОШ 2,1; 95% ДИ 1,2–3,67) [19].

Заключение

В результате проведенного исследования получены новые знания о частоте ЗШМ среди беременных женщин в России

и факторах риска. Инфицированность ВПЧ ВКР и распространенность ЗШМ у беременных на фоне ВПЧ-инфекции связана преимущественно с социальными факторами риска, в меньшей степени – с факторами репродуктивного и контрацептивного поведения. Это имеет практическое значение в связи с необходимостью более углубленного обследования беременных женщин на носительство ВПЧ, своевременного выявления ЗШМ и выбора тактики ведения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Literature/References

1. Niyibizi J, Zanré N, Mayrand M-H, Trottier H. The association between adverse pregnancy outcomes and maternal human papillomavirus infection: A systematic review protocol. *Syst Rev* 2017; 6 (1): 56. DOI: 10.1186/s13643-017-0443-5
2. Salcedo MM, Damini AP, Agnes G et al. Prevalence of human papillomavirus infection in pregnant versus non-pregnant women in Brazil. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 292 (6): 1273–8.
3. Chen J, Gopala K, Puthatta A et al. Prevalence and Incidence of Human Papillomavirus (HPV) Infection Before and After Pregnancy: Pooled Analysis of the Control Arms of Efficacy Trials of HPV-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine. *Open Forum Infect Dis* 2019; 6 (12): ofz486. DOI: 10.1093/ofid/ofz486
4. Mitra A, MacIntyre D, Lee Y et al. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. *Sci Rep* 2015; 5: 16865. DOI: 10.1038/srep16865
5. Beharee N, Shi Z, Wu D, Wang J. Diagnosis and treatment of cervical cancer in pregnant women. *Cancer Med* 2019; 8 (12): 5425–30. DOI: 10.1002/cam4.2435
6. Зароченцева Н.В. Заболевания шейки матки при беременности (современные аспекты диагностики и тактика ведения). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. [Zarochentseva N.V. Zabolovaniia sheiki matki pri beremennosti (sovremennye aspekty diagnostiki i taktika vedeniia). Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2009 (in Russian).]
7. Nejo YT, Olaleye DO, Odaibo GN. Prevalence and Risk Factors for Genital Human Papillomavirus Infections Among Women in Southwest Nigeria. *Arch Basic Appl Med* 2018; 6 (1): 105–12.
8. Winer RL, Hughes JP, Feng Q et al. Prevalence and risk factors for oncogenic human papillomavirus infections in high-risk mid-adult women. *Sex Transm Dis* 2012; 39 (11): 848–56. DOI: 10.1097/OLQ.0b013e3182641f1c
9. Ciavattini A, Sopracordevole F, Di Giuseppe J et al. Cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy: Interference of pregnancy status with p16 and Ki-67 protein expression. *Oncol Lett* 2017; 13 (1): 301–6. DOI: 10.3892/ol.2016.5441
10. Liu P, Xu L, Sun Y, Wang Z. The prevalence and risk of human papillomavirus infection in pregnant women. *Epidemiol Infect* 2014; 142 (8): 1567–78. DOI: 10.1017/S0950268814000636
11. Braaten KP, Laufer MR. Human Papillomavirus (HPV), HPV-Related Disease, and the HPV Vaccine. *Rev Obstet Gynecol* 2008; 1 (1): 2–10.
12. Mbulawa ZZA, van Schalkwyk C, Hu N-C et al. High human papillomavirus (HPV) prevalence in South African adolescents and young women encourages expanded HPV vaccination campaigns. *PLoS ONE* 2018; 13 (1): e0190166. DOI: 10.1371/journal.pone.0190166
13. Petry KU, Wörmann B, Schneider A. Benefits and Risks of Cervical Cancer Screening. *Oncol Res Treat* 2014; 37 (Suppl. 3): 48–57. DOI: 10.1159/000365059
14. Arbyn M, Ronco G, Anttila A et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine* 2012; 30 (Suppl. 5): F88–99. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.06.095
15. López-Hernández D, Beltrán-Lagunes L, Brito-Aranda L, López-Hernández M de L. Human papillomavirus infection and it correlates with clinically relevant gynecological and obstetric conditions: A cross-sectional study. *Med Clin (Barc)* 2016; 147 (3): 101–8. DOI: 10.1016/j.medcli.2016.04.018
16. Samkange-Zeeb FN, Spallek L, Zeeb H. Awareness and knowledge of sexually transmitted diseases (STDs) among school-going adolescents in Europe: a systematic review of published literature. *BMC Public Health* 2011; 11: 727. DOI: 10.1186/1471-2458-11-727
17. Panatto D, Amicizia D, Trucchi C et al. Sexual behaviour and risk factors for the acquisition of human papillomavirus infections in young people in Italy: suggestions for future vaccination policies. *BMC Public Health* 2012; 12: 623. DOI: 10.1186/1471-2458-12-623
18. Bassuk SS, Manson JE. Oral contraceptives and menopausal hormone therapy: relative and attributable risks of cardiovascular disease, cancer, and other health outcomes. *Ann Epidemiol* 2015; 25 (3): 193–200. DOI: 10.1016/j.annepidem.2014.11.004
19. Makuza JD, Nsanzimana S, Muhimpundu MA et al. Prevalence and risk factors for cervical cancer and pre-cancerous lesions in Rwanda. *Pan Afr Med J* 2015; 22: 26. DOI: 10.11604/pamj.2015.22.26.7116

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Бибнева Тамара Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины фак-та повышения квалификации мед. работников Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, врач ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: bebn@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1095-2008

Дикке Галина Борисовна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины ЧОУ ДПО «АМО им. Ф.И. Инноземцева». E-mail: galadikke@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9524-8962

Tamara N. Bebneva – Cand. Sci (Med.), People's Friendship University of Russia, Endocrinology Research Centre. E-mail: bebn@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1095-2008

Galina B. Dikke – D. Sci. (Med.), Inozemtsev Academy of Medical Education. E-mail: galadikke@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9524-8962

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.09.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.12.2020