

# Инновационный подход к терапии пациенток с вирусом папилломы человека высокого риска, применяющих аллокин-альфа

Л.И. Анохова<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7901-9529>, milaanokh@yandex.ru

Т.Е. Белокриницкая, tanbell24@mail.ru

Е.П. Белозерцева, belev.chita@mail.ru

Т.М. Маслова, <https://orcid.org/0000-0001-8918-347X>, tanya.maslova@mail.ru

Читинская государственная медицинская академия; 672000, Россия, Чита, ул. Горького, д. 39а

## Резюме

**Введение.** В научной литературе встречаются сведения о дисбалансе интерлейкинов и факторов некроза опухоли в тканях шейки матки, эндоцервикальной слизи, что может указывать на потенциальную обоснованность применения иммуномодулирующей терапии.

**Цель исследования.** Оценить результативность применения отечественного препарата аллокин-альфа в терапии ВПЧ-инфекции высокого риска у пациенток репродуктивного возраста без элиминации вируса в сроки более 6–12 мес. и планирующих беременность.

**Материалы и методы.** В исследование вошли 60 пациенток репродуктивного возраста с хроническим носительством ВПЧ-инфекции ВР. Представлены в исследовании двумя группами: 1-я – 30 человек, в терапии которых не применялся аллокин-альфа (контрольная группа), и 2-я – 30 пациенток без элиминации ВПЧ-ВР в сроки более 6–12 мес., планирующих беременность и принимавших отечественный цитокиноподобный иммуномодулятор аллокин-альфа.

**Результаты.** В группе аллокина-альфа достигнут устойчивый вирусологический ответ (снижена вирусная нагрузка до клинически малозначимой концентрации ( $10^2$ )), рецидивы ВПЧ-инфекции и сопутствующих инфекций не зарегистрированы, что свидетельствует о целесообразности применения отечественного иммуномодулятора природного происхождения аллокин-альфа у пациенток с хронической ВПЧ-инфекцией ВР и репродуктивными планами.

**Выводы.** Достигнутый нами устойчивый вирусологический ответ свидетельствует о целесообразности применения отечественного иммуномодулятора природного происхождения аллокин-альфа у пациенток с хронической ВПЧ-инфекцией высокого риска и репродуктивными планами.

**Ключевые слова:** ВПЧ, аллокин-альфа, беременность, иммуномодуляторы, неоплазия

**Для цитирования:** Анохова Л.И., Белокриницкая Т.Е., Белозерцева Е.П., Маслова Т.М. Инновационный подход к терапии пациенток с вирусом папилломы человека высокого риска, применяющих аллокин-альфа. *Медицинский совет.* 2021;(13):199–205. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-199-205>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## An innovative approach to the treatment of high-risk HPV patients using allokin-alpha

Lyudmila I. Anokhova<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7901-9529>, milaanokh@yandex.ru

Tatyana Ye. Belokrinitskaya, tanbell24@mail.ru

Yevgeniya P. Belozertseva, belev.chita@mail.ru

Tatyana M. Maslova, <https://orcid.org/0000-0001-8918-347X>, tanya.maslova@mail.ru

Chita State Medical Academy; 39a, Gorky St., Chita, 672000, Russia

## Abstract

**Introduction.** In the research literature, there have been recorded instances of imbalance of interleukins and tumour necrosis factors in the cervix tissues, endocervical mucus, suggestive of the potential feasibility of the use of immunomodulatory therapy.

**Purpose of the study.** To assess the effectiveness of the use of the domestic drug allokin-alpha in the treatment of high-risk HPV infection (HPV) in patients of reproductive age, without elimination of the virus within more than 6–12 months and planning pregnancy.

**Materials and methods.** The study included 60 patients of reproductive age with chronic HPV carriage – BP infection. They are represented in the study by two groups: 1st: 30 people in whose therapy allokin-alpha was not used (control group); and 30 patients without HPV BPV elimination in terms of more than 6–12 months, planning pregnancy and taking the domestic cytokiton-like immunomodulator allokin-alpha.

**Results.** Spontaneous pregnancy occurred in 2/30 (6.7%) in the group without immunomodulator and in 9/30 patients in the group with allokin-alpha (30%) cases ( $c^2 = 5.45$ ;  $p = 0.02$ ; OR = 6.0 [1.17–30.72]).

**Conclusion.** The sustained virological response that we have achieved indicates the advisability of the use of allok-in-alpha, a domestic immunomodulator of natural origin, in patients with high-risk chronic HPV infection and reproductive planning.

**Keywords:** HPV, allok-in-alpha, pregnancy, immunomodulators, neoplasia

**For citation:** Anokhova L.I., Belokrinitskaya T.E., Belozertseva E.P., Maslova T.M. An innovative approach to the treatment of high-risk HPV patients using allok-in-alpha. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(13):199–205. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-199-205>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Во многих европейских странах у молодых женщин поколения «сексуальной революции» зарегистрирован рост носительства ВПЧ-инфекции и связанных с ней заболеваний. В ряде стран со средним и низким уровнем доходов существуют экономические трудности организации скрининга инфекции [1].

В России, где государственная программа скрининга рака шейки матки (РШМ) отсутствует, заболеваемость выросла на 26,2%, а смертность не снизилась [2, 3]. В настоящее время общепризнан этиологический фактор предрака и РШМ – это инфекция, передающаяся половым путем, вызванная вирусом папилломы человека высокого риска (ВПЧ-ВР). В популяции инфицируется 13–40% населения [1]. Все типы ВПЧ имеют сходную генетическую структуру, их ДНК содержит две группы генов: ранние (E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7), кодирующие функциональные белки, и поздние (L1, L2), кодирующие структурные белки оболочки вириона [4]. Пик ВПЧ-инфицирования приходится на молодой возраст, от 18 до 25 лет, после чего у 80–90% зараженных женщин в течение 6–12–18 мес. происходит спонтанная элиминация вируса [5, 6]. Наряду с этим, только у 10% инфицированных возникает персистирующая в течение многих лет и десятилетий ВПЧ-инфекция и у единиц развиваются CIN 2–3/CIS инвазивный рак.

Факторы, способствующие персистенции и появлению эпителиальных повреждений, недостаточно ясны. Необходимость терапии ВПЧ-инфекции с помощью иммуномодулирующей терапии остается спорной.

В опубликованном в 2006 г. исследовании Т.Е. Белокриницкой и др. [7] есть указание о дисбалансе интерлейкинов и ФНО в тканях шейки матки, эндоцервикальной слизи, что побудило нас изучить новый отечественный цитокиноподобный пептид аллокин-альфа с его действием, направленным на усиление распознавания вирусных агентов и инфицированных клеток натуральными киллерами, нейтрофилами и другими эффекторными системами естественного иммунитета, ответственными за элиминацию вируса и уничтожение инфицированных клеток. Иммуномодулятор был применен в терапии пациенток с репродуктивными планами, имеющих хроническую персистирующую ВПЧ-ВР.

**Цель исследования.** Оценить результативность применения в терапии ВПЧ-ВР отечественного препарата

аллокин-альфа у пациенток без элиминации вируса в сроки более 6–12 мес., планирующих беременность.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективный и проспективный анализы случаев ВПЧ-ВР у 60 пациенток, планирующих беременность и обратившихся с жалобами на отсутствие беременности в течение длительного времени и лечебного эффекта ВПЧ-ВР.

На этапах ранее выполненного обследования и лечения ВПЧ-ВР им проводилась оценка самоэлиминации и факторов риска персистенции через 6 и 12 мес. от начала исследования. Обнаружение ВПЧ-ВР осуществлено ПЦР-методом в режиме реального времени. Всем пациенткам выполнен забор отделяемого из цервикального канала на атипические клетки (АК), на микрофлору. Проведена расширенная кольпоскопия, включающая обработку эктоцервикса уксусной кислотой, вызывающей временную денатурацию клеточных нуклеопротеинов, что проявляется побелением и набуханием эпителия. Интенсивность реакции прямо пропорциональна количеству нуклеопротеинов. Наличие ацетобелого эпителия (АБЭ) на эктоцервиксе или в просвете канала является основной кольпоскопической характеристикой цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN).

Чувствительность обнаружения АБЭ для диагностики CIN 2–3 составляет 93%; при чувствительности кольпоскопии – 39–49,4%. Специфичность же признака невысока, т. к. АБЭ обнаруживают также у 74% женщин, не имеющих CIN, но без ASCUS/LSIL в мазках в результате вирусного поражения, а также при незрелой метаплазии. Для увеличения специфичности метода L. Massed et al. предлагают проводить биопсии всех островков АБЭ, обнаруженных в ходе кольпоскопии [8].

Проба Шиллера основана на окрашивании богатого гликогеном зрелого плоского эпителия при соединении с молекулами йода в темно-коричневый цвет, а незрелый или неопластический эпителий, бедный гликогеном, не окрашивается или окрашивается в меньшей степени. Особое значение в оценке кольпоскопической картины имеет видимость зоны трансформации (ЗТ). Верхняя граница ЗТ соответствует стыку цилиндрического и плоского эпителия – переходной зоне. Она не всегда расположена у входа в цервикальный канал. В норме зона стыка пло-

ского и цилиндрического эпителия чаще всего видна в виде тонкой йод-негативной полоски. Видимость этой границы определяет тип зоны трансформации (ЗТ). Все выявленные случаи цервикальной интраэпителиальной неоплазии, подтвержденные гистологическим исследованием, требовали применения дифференцированного подхода к терапии и к прегравидарной подготовке.

Аллокин-альфа – это отечественный противовирусный, иммуномодулирующий препарат нового поколения. Действующим веществом препарата является цитокиноподобный пептид аллоферон, представитель нового семейства противовирусных пептидов природного происхождения [9]. При папиллома-вирусной инфекции человека, подтвержденной ПЦР-контролем, в целях прегравидарной подготовки у 30 пациенток после получения информированного согласия применяли аллокин-альфа.

Курс состоял из 6 инъекций аллокина-альфа подкожно через день с 1-го дня менструального цикла. Затем через три недели по 1 мл подкожно 1 раз в неделю в течение 3 нед. В нашем исследовании 12 пациенток завершили полный курс противовирусной терапии с включением аллокина-альфа. В схему терапии ВПЧ-инфекции остальных 18 пациенток было применено только 6 инъекций подкожно (содержимое ампулы растворяли в 1 мл физиологического раствора или воды для инъекций, применяли через день). Курс был прерван по независящим от авторов причинам. Деструктивные методы после получения результатов гистологии выполняли после терапии аллокин-альфа и в первую фазу менструального цикла.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентки разделены на две группы: 1) 30 женщин с хронической персистирующей ВПЧ-инфекцией, не получавших аллокин-альфа; 2) с хронической перси-

стирующей ВПЧ-инфекцией, которым был подключен в терапию ВПЧ аллокин-альфа. В исследование включены пациентки спустя 6 и более месяцев с момента диагностики ВПЧ-инфекции ВР, у которых элиминация папиллома-вируса не наблюдалась. Многие авторы отмечают более быструю элиминацию у подростков и молодых женщин [10]. Выявлено, что у женщин с большим числом половых партнеров и отсутствием беременностей в анамнезе в 6,5 раза чаще определялась хроническая персистенция ВПЧ-ВР.

Доказано, что вероятность возникновения цервикальной неоплазии увеличивается при сочетании 16-го и 18-го типов [11]. В нашем исследовании сочетание 16-го и 18-го типов ВПЧ-ВР встречалось в соотношении 11/30 (37%) в группе с аллокин-альфа.

Возраст пациенток, для терапии которых был использован аллокин-альфа, составил  $30,3 \pm 7,2$  года. Данные О.В. Турановой и соавт. свидетельствуют о том, что в их исследованиях количество пациенток в возрасте до 25 лет в 2,5 раза было выше в группе ВПЧ-положительных. Об этом факте свидетельствует и обзор литературных данных О.С. Абрамовских с соавт., в котором показано, что высокий уровень инфицированности ВПЧ наблюдается у женщин в возрасте до 30 лет [12].

Результаты нашего исследования показали, что количество половых партнеров больше трех и раннее начало половой жизни вне брака у женщины увеличивает риск инфицирования ВПЧ. Так, Е. Roset Bahmanyar et al. подтверждают, что у женщин, состоящих в браке, ВПЧ встречается реже, чем у незамужних женщин [13].

Известно, что курение, прием КОК более 5 лет, наличие рака шейки матки у близких родственников повышают риск инфицирования ВПЧ [1, 14]. Мы не выявили влияния курения на персистенцию ВПЧ-ВР. По доступным

● **Таблица 1.** Общая характеристика групп

● **Table 1.** General characteristics of groups

Показатель	1-я (n = 30)		2-я (n = 30)		$p^{1-2}$
Возраст, лет – M ± SD	29,5 ± 6,9		30,3 ± 7,2		0,82
Паритет:					
	n	%	n	%	
Нет родов	11	36,7	12	40	0,79
Одни роды	13	43,3	14	46,6	0,79
Двое и более родов	6	20	4	13,3	0,48
Акушерско-гинекологический анамнез					
Самопроизвольный выкидыш (1)	3	10	5	16,7	0,45
Несостоявшийся выкидыш (2 и более)	2	6,7	4	13,3	0,39
Преждевременные роды в анамнезе	1	3,3	3	10	0,30
Медицинский аборт	3	10	3	10	1
Несостоявшаяся беременность	1	3,3	1	3,3	1
Воспалительные заболевания половых органов в анамнезе	10	33,3	12	33	0,59

● **Таблица 2.** Хроническое носительство вируса папилломы человека высокого риска, типы вируса папилломы человека, заключение кольпоскопии

● **Table 2.** Chronic HPV carriage VR infections, HPV types, colposcopy conclusion

Показатель	1-я (n = 30)		2-я (n = 30)		p <sup>1-2</sup>
	n	%	n	%	
<b>Носительство ВПЧ</b>					
Продолжительность:					
более 6 мес.	21	70	19	63,3	0,58
свыше 12 мес.	9	30	11	36,7	0,58
Типы ВПЧ:					
16-й	4	13,3	5	16,7	0,72
18-й	5	16,7	6	20	0,73
31-й	7	23,3	2	6,7	0,07
33-й	2	6,7	4	13,3	0,39
51-й	8	26,7	5	16,7	0,35
56-й	2	6,7	1	3,3	0,55
58-й	2	6,7	7	23,3	0,07
Сочетание двух и более типов ВПЧ	11	36,7	12	40	0,79
<b>Кольпоскопическая картина</b>					
CIN-1	16	53,3	12	40	0,30
CIN-2	9	30	5	16,7	0,22
CIN-3	-		-		

Примечание. CIN – цервикальная интраэпителиальная неоплазия.

нам литературным данным, элиминация ВПЧ-инфекции через 12 мес. происходит в 53% случаев [15].

Основные особенности акушерско-гинекологического анамнеза у пациенток с ВПЧ-инфекцией ВР, с аллокин-терапией и без нее отмечены в *табл. 1*.

Следует обратить внимание на наличие самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов в обеих группах. Несмотря на то что ВПЧ-инфекция рассматривается в качестве одной из ведущих причин неблагоприятных исходов беременности, таких как самопроизвольный аборт [16], преждевременные роды [17], ее роль как предрасполагающего фактора в генезе акушерских потерь в настоящее время остается предметом дискуссий.

Характеристика носительства основных типов ВПЧ-ВР у обследованных пациенток, продолжительность носительства и кольпоскопические признаки выявленной цервикальной интраэпителиальной неоплазии представлены в *табл. 2*.

В литературе имеются сведения, что сочетание ВПЧ с другими инфекционными агентами может повлиять на восприимчивость эпителия к инвазии ВПЧ и способность вируса к самоэлиминации [11]. На фоне персистенции ВПЧ-ВР возникают преимущественно плоскоэпите-

лиальные повреждения, причем формирование их во вновь образованном эпителии шейки матки тесно связано с процессами плоскоклеточной метаплазии и замещения эктопического цилиндрического эпителия плоским – эпидермизация ЗТ [19, 20].

Следствием этих процессов является возрастное смещение переходной зоны ЗТ с формирующимися участками неоплазии вглубь цервикального канала [141, 152].

Курение и продукты метаболизма табачного дыма являются доказанным фактором риска развития цервикальной неоплазии и рака шейки матки [103].

В ходе анализа полученных анамнестических данных мы не выявили влияния курения на персистенцию ВПЧ-ВР, однако отмечался более ранний возраст начала курения в группе ВПЧ ВР-положительных женщин с персистенцией вируса в течение 6-й, 12-й нед. и более поздних сроков беременности ( $p < 0,05$ ).

Негативные факторы ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР) включали раннее начало половой жизни ( $15 \pm 2$  года), наличие более трех половых партнеров у 18 (60%), курение – 20 (67%), отсутствие барьерных контрацептивов – 23 (77%), наличие других ИППП – 25 (83%), что не противоречит убеждениям многих авторов [20, 24–18].

Наиболее распространены 16-й и 18-й типы ВПЧ, они определены в 37% случаев наблюдений CIN, что совпадает с научными изысканиями других авторов [30, 31].

Во всех случаях терапии аллокином-альфа получен эффективный результат: достигнут устойчивый вирусологический ответ (снижена вирусная нагрузка до клинически мало-значимой концентрации ( $10^2$ )), рецидивы ВПЧ-инфекции, уреоплазменной и хламидийной инфекций не зарегистрированы, что свидетельствует о целесообразности применения отечественного иммуномодулятора природного происхождения аллокин-альфа у пациенток с хронической ВПЧ-инфекцией ВР и репродуктивными планами.

Самопроизвольно наступила беременность у 2/30 (6,7%) в группе без иммуномодулятора и у 9/30 пациенток в группе с аллокином-альфа (30%) ( $\chi^2 = 5,45$ ;  $p = 0,02$ ; ОШ = 6,0 [1,17–30,72]). Такой результат нуждается в дальнейшем изучении.

## ВЫВОДЫ

Определена эффективность отечественного цитокино-подобного иммуномодулятора аллокин-альфа при применении его в терапии у пациенток с ВПЧ высокого риска, планирующих беременность. В результате лечения был достигнут стойкий и безрецидивный вирусологический ответ, вследствие чего беременность наступила в течение 6–12 мес. у 30% пациенток (против 6,7% в группе контроля). Однако следует учитывать, что по независящим от исследователя причинам была утрачена связь с 18 пациентками из основной группы. Таким образом, фактически закончили исследование 12 пациенток, из которых у 9 наступила беременность, что составляет 75% случаев.

Поступила / Received 05.07.2021  
Поступила после рецензирования / Revised 28.07.2021  
Принята в печать / Accepted 29.07.2021

## Список литературы

1. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.188 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19552442>.
2. Новик В.И. Скрининг рака шейки матки. *Практическая онкология*. 2010;11(2):66–73. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19100039>.
3. Давыдов М.И., Аксель Е.М. *Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г.* М.: изд. группа РОНЦ; 2014. 226 с. Режим доступа: <https://ru1lib.org/book/3269657/d3d607?id=3269657&secret=d3d607>.
4. Короленкова Л.И. *Цервикальные интраэпителиальные неоплазии и ранние формы рака шейки матки: клинко-морфологическая концепция цервикального канцерогенеза*. М.: Минздрав РФ; 2017. 300 с. Режим доступа: <https://www.medlib.kuzdrav.ru/articles/26/4361>.
5. Туранова О.В., Белокрыницкая Т.Е., Белоцерцева Е.П., Авраченко А.В. ВПЧ-инфекция: проспективное наблюдение элиминации и оценка факторов риска персистенции. *Доктор.Ру*. 2019;159(4):31–35. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-159-4-31-35>.
6. Kim J.W., Song S.H., Jin C.H., Lee J.K., Lee N.W., Lee K.W. Factor affecting the clearance of high-risk human papillomavirus infection and the progression of cervical intraepithelial neoplasia. *J Int Med Res*. 2012;40(2):486–496. <https://doi.org/10.1177/147323001204000210>.
7. Белокрыницкая Т.Е., Пономарева Ю.Н., Бунина Е.Н., Ладыгина Н.М. Содержание цитокинов в цервикальном секрете при дисплазии шейки матки на фоне генитальных инфекций. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2006;55(2):64/67. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9483577>.
8. Maglennon G.A., McIntosh P., Doorbar J. Persistence of viral DNA in the epithelial basal layer suggests a model of papillomavirus latency following immune regression. *Virology*. 2011;414(2):153–163. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2011.03.019>.
9. Бурменская О.В., Назарова Н.М., Прилеспкая В.Н., Мзарелуа Г.М., Бестаева Н.В., Трофимов Д.Ю., Сухих Г.Т. Прогнозирование риска развития и прогрессирования цервикальных интраэпителиальных неоплазий, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. *Акушерство и гинекология*. 2016;(2):92–98. <https://doi.org/10.18565/aig.2016.2.92-98>.
10. Broutet N., O'Neal Eckert L., Ullrich A., Bloem P. *Comprehensive Cervical Cancer Control. A guide to essential practice*. 2<sup>nd</sup> ed. World Health Organization; 2014. 408 p. Available at: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/144785/9789241548953\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/144785/9789241548953_eng.pdf?sequence=1).
11. Bosch F.X., Broker T.R., Forman D., Moscicki A.B., Gillison M.L., Doorbar J. et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine*. 2013;31(7 Suppl.): H1–H31. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.10.003>.
12. Абрамовских О.С., Долгушина В.Ф., Телешева Л.Ф., Летяева О.И., Антипова Е.А. Папилломавирусная инфекция урогенитального тракта: эпидемиологические аспекты (обзор). *Гинекология*. 2016;18(2):34–39. Режим доступа: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28527>.
13. Roset Bahmanyar E., Paavonen J., Naud P., Salmerón J., Chow S.N., Apter D. et al. Prevalence and risk factors for cervical HPV infection and abnormalities in young adult women at enrolment in the multinational PATRICIA trial. *Gynecol Oncol*. 2012;127(3):440–450. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.08.033>.
14. Bruni L., Albero G., Serrano B., Mena M., Gómez D., Muñoz J. et al. *Human Papillomavirus and Related Diseases in the World*. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre); 2019. 315 p. Available at: <https://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>.
15. Jaisamrarn U., Castellsagué X., Garland S.M., Naud P., Palmroth J., Rosario-Raymundo M.R. et al. Natural history of progression of HPV infection to cervical lesion or clearance: analysis of the control arm of the large, randomised PATRICIA Study. *PLoS ONE*. 2013;8(11):e79260. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079260>.
16. Giakoumelou S., Wheelhouse N., Cuschieri K., Entrican G., Howie S., Horne A.W. The role of infection in miscarriage. *Hum Reprod Update*. 2016;22(1):116–133. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv041>.
17. Manuck T.A., Esplin M.S., Biggio J., Reddy U.M., Ilekis J. The phenotype of spontaneous preterm birth: application of a clinical phenotyping tool. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(4):487.e1–487.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.02.010>.
18. Белокрыницкая Т.Е., Фролова Н.И., Тарбаева Д.А., Глотова Е.Ю., Золотарева А.А., Мальцева Т.В. Ассоциации генитальных инфекций и вируса папилломы человека как конфаундинг-факторы цервикальной интраэпителиальной неоплазии. *Доктор.Ру*. 2015;2(12):14–17. Режим доступа: [https://journaldoctor.ru/upload/iblock/da0/Special\\_issue\\_Vaginal\\_and\\_cervical\\_disorders\\_%20Journal\\_Doctor.Ru\\_Gynecology\\_Endocrinology\\_No2\(12\)\\_2015\\_3.pdf](https://journaldoctor.ru/upload/iblock/da0/Special_issue_Vaginal_and_cervical_disorders_%20Journal_Doctor.Ru_Gynecology_Endocrinology_No2(12)_2015_3.pdf).
19. Bosch F.X., Burchell A.N., Schiffman M., Giuliano A.R., de Sanjose S., Bruni L. et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine*. 2008;26(10 Suppl.):K1–K16. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.05.064>.
20. Li Z.G., Qian D.Y., Cen J.M., Chen G.D., Shu Y.H. Three-step versus "see-and-treat" approach in women with high-grade squamous intraepithelial lesions in a low-resource country. *Int J Gynecol Obstet*. 2009;106(3):202–205. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2009.04.011>.
21. Duggan M.A., Akbari M., Magliocco A.M. Atypical immature cervical metaplasia: immunoprofiling and longitudinal outcome. *Human pathology*. 2006;37(11):1473–1481. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2006.05.013>.
22. Miyatake T., Ueda Y., Kiyoshi Y., Shroyer K.R., Kanao H., Sun H. et al. Clonality analysis and human papillomavirus infection in squamous metaplasia and atypical immature metaplasia of uterine cervix: is atypical immature metaplasia a precursor to cervical intraepithelial neoplasia 3? *Int J Gynecol Pathology*. 2007;26(2):180–187. <https://doi.org/10.1097/01.pgp.0000235068.16054.39>.
23. Короленкова Л.И., Ермилова В.Д. Зона трансформации шейки матки как объект канцерогенного действия вирусов папилломы человека при возникновении цервикальных интраэпителиальных неоплазий и инвазивного рака. *Архив патологии*. 2011;73(6):33–37. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17255862>.
24. Роговская С.И. *Практическая кольпоскопия*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 232 с. Режим доступа: <https://ru1lib.org/book/2546991/81f3f8?id=2546991&secret=81f3f8>.
25. Oh H.Y., Kim M.K., Seo S., Lee J.K. Association of combined tobacco smoking and oral contraceptive use with cervical intraepithelial neoplasia 2 or 3 in Korean women. *J Epidemiol*. 2016;26(1):22–29. <https://doi.org/10.2188/jeaJE20150047>.
26. Роговская С.И., Михеева И.В., Шипулина О.Ю., Минкина Г.Н., Подзолкова Н.М., Радзинский В.Е., Шипулин Г.А. Распространенность папилломавирусной инфекции в России. *Эпидемиология и*

- вакцинопрофилактика. 2012;62(1):25–33. Режим доступа: <https://www.cmd-online.ru/upload/iblock/ecd/ecd99788f59e054caa957a2da391c109.pdf>
- Grimm C., Watrowski R., Baumühlner K., Natter C., Tong D., Wolf A. et al. Genetic variations of interleukin-1 and -6 genes and risk of cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncology*. 2011;121(3):537–541. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.02.019>.
  - Piyathilake C.J., Badiga S., Kabagambe E.K., Azuero A., Alvarez R.D., Johanning G.L., Partridge E.E. A dietary pattern associated with LINE-1 methylation alters the risk of developing cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer Prev Res*. 2012;5(3):385–392. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-11-0387>.
  - Tomita L.Y., Filho A.L., Costa M.C., Andreoli M.A.A., Villa L.L., Franco E.L., Cardoso M.A. Diet and serum micronutrients in relation to cervical neoplasia and cancer among low-income Brazilian women. *Int J Cancer*. 2010;126(3):703–714. <https://doi.org/10.1002/ijc.24793>.
  - Семенов Д.М. Триггерные факторы, определяющие клинические течения папилломавирусной инфекции у женщин с патологией шейки матки. *Охрана материнства и детства*. 2006;8(2):98–106. Режим доступа: [https://www.elib.vsmu.by/bitstream/123/7763/1/omd\\_2006\\_2\\_98-106.pdf](https://www.elib.vsmu.by/bitstream/123/7763/1/omd_2006_2_98-106.pdf).
  - Долгушина В.Ф., Абрамовских О.С. Распространенность различных генотипов вируса папилломы человека при патологии шейки матки. *Акушерство и гинекология*. 2011;4:69–74. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Rasprostranennost-razlichnyh-genotipov-virusa-papillomy-cheloveka-pri-patologii-sheiki-matki.html>.
- 
- ## References
- Rogovskaya S.I. *Human papillomavirus infection in women and cervical pathology*. 2<sup>nd</sup> ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 188 p. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19552442>.
  - Novik V.I. Screening for cervical cancer. *Prakticheskaja onkologija = Practical oncology*. 2010;11(2):66–73. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19100039>.
  - Davydov M.I., Aksel Ye.M. *Statistics of malignant neoplasms in Russia and the CIS countries in 2012*. Moscow: Ed. RCRC group; 2014. 226 p. (In Russ.) Available at: <https://ru1lib.org/book/3269657/d3d607?id=3269657&secret=d3d607>.
  - Korolenkova L.I. *Cervical intraepithelial neoplasias and early forms of cervical cancer: clinical and morphological concept of cervical carcinogenesis*. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2017. 300 p. (In Russ.) Available at: <https://www.medlib.kuzdrav.ru/articles/26/4361>.
  - Turanova O.V., Belokrinitskaya T.E., Belozertseva E.P., Avrachenkova A.V. HPV infection: prospective observation of elimination and assessment of risk factors for persistence. *Doctor.Ru*. 2019;159(4):31–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-159-4-31-35>.
  - Kim J.W., Song S.H., Jin C.H., Lee J.K., Lee N.W., Lee K.W. Factor affecting the clearance of high-risk human papillomavirus infection and the progression of cervical intraepithelial neoplasia. *J Int Med Res*. 2012;40(2):486–496. <https://doi.org/10.1177/147323001204000210>.
  - Belokrinitskaya T.E., Ponomareva Yu.N., Bunina E.N., Ladygina N.M. The content of cytokines in cervical secretions in case of cervical dysplasia the background of genital infections. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznel = Journal Obstetrics and Female Diseases*. 2006;55(2):64–67. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9483577>.
  - Maglennon G.A., McIntosh P., Doorbar J. Persistence of viral DNA in the epithelial basal layer suggests a model of papillomavirus latency following immune regression. *Virlogy*. 2011;414(2):153–163. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2011.03.019>.
  - Burmenskaya O.V., Nazarova N.M., Prilepskaya V.N., Mzarelua G.M., Bestaeva N.V., Trofimov D.Yu., Sukhikh G.T. Predicting the risk of development and progression of cervical intraepithelial neoplasias associated with human papillomavirus infection. *Akusherstvo i ginekologija = Obstetrics and Gynecology*. 2016;(2):92–98. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2016.2.92-98>.
  - Broutet N., O'Neal Eckert L., Ullrich A., Bloem P. *Comprehensive Cervical Cancer Control. A guide to essential practice*. 2<sup>nd</sup> ed. World Health Organization; 2014. 408 p. Available at: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/144785/9789241548953\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/144785/9789241548953_eng.pdf?sequence=1).
  - Bosch F.X., Broker T.R., Forman D., Moscicki A.B., Gillison M.L., Doorbar J. et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine*. 2013;31(7 Suppl.): H1–H31. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.10.003>.
  - Abramovskikh O.S., Dolgushina V.F., Telesheva L.F., Letyaeva O.I., Antimirova E.A. Human papillomavirus infection of the urogenital tract: epidemiological aspects (review). *Ginekologija = Gynecology*. 2016;18(2):34–39. (In Russ.) Available at: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28527>.
  - Roset Bahmanyar E., Paavonen J., Naud P., Salmerón J., Chow S.N., Apter D. et al. Prevalence and risk factors for cervical HPV infection and abnormalities in young adult women at enrolment in the multinational PATRICIA trial. *Gynecol Oncol*. 2012;127(3):440–450. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.08.033>.
  - Bruni L., Albero G., Serrano B., Mena M., Gómez D., Muñoz J. et al. *Human Papillomavirus and Related Diseases in the World*. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre); 2019. 315 p. Available at: <https://hpcvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>.
  - Jaisamrarn U., Castellsagué X., Garland S.M., Naud P., Palmroth J., Rosario-Raymundo M.R. et al. Natural history of progression of HPV infection to cervical lesion or clearance: analysis of the control arm of the large, randomised PATRICIA Study. *PLoS ONE*. 2013;8(11):e79260. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079260>.
  - Giakoumetou S., Wheathouse N., Cuschieri K., Entran C., Howie S., Horne A.W. The role of infection in miscarriage. *Hum Reprod Update*. 2016;22(1):116–133. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv041>.
  - Manuck T.A., Esplin M.S., Biggio J., Reddy U.M., Ileki J. The phenotype of spontaneous preterm birth: application of a clinical phenotyping tool. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(4):487.e1-487.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.02.010>.
  - Belokrinitskaya T.E., Frolova N.I., Tarbaeva D.A., Glotova E.Y., Zolotareva A.A., Maltseva T.V. Associations of genital infections and human papillomavirus as confounding factors of cervical intraepithelial neoplasia. *Doctor.Ru*. 2015;2(12):14–17. (In Russ.) Available at: [https://journaldoctor.ru/upload/iblock/da0/Special\\_issue\\_Vaginal\\_and\\_cervical\\_disorders\\_%20Journal\\_Doctor.Ru\\_Gynecology\\_Endocrinology\\_No2\(12\)\\_2015\\_3.pdf](https://journaldoctor.ru/upload/iblock/da0/Special_issue_Vaginal_and_cervical_disorders_%20Journal_Doctor.Ru_Gynecology_Endocrinology_No2(12)_2015_3.pdf).
  - Bosch F.X., Burchell A.N., Schiffman M., Giuliano A.R., de Sanjose S., Bruni L. et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine*. 2008;26(10 Suppl.):K1-K16. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.05.064>.
  - Li Z.G., Qian D.Y., Cen J.M., Chen G.D., Shu Y.H. Three-step versus "see-and-treat" approach in women with high-grade squamous intraepithelial lesions in a low-resource country. *Int J Gynecol Obstet*. 2009;106(3):202–205. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2009.04.011>.
  - Duggan M.A., Akbari M., Magliocco A.M. Atypical immature cervical metaplasia: immunoprofiling and longitudinal outcome. *Human pathology*. 2006;37(11):1473–1481. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2006.05.013>.
  - Miyatake T., Ueda Y., Kiyoshi Y., Shroyer K.R., Kanao H., Sun H. et al. Clonality analysis and human papillomavirus infection in squamous metaplasia and atypical immature metaplasia of uterine cervix: is atypical immature metaplasia a precursor to cervical intraepithelial neoplasia 3? *Int J Gynecol Pathology*. 2007;26(2):180–187. <https://doi.org/10.1097/01.pgp.0000235068.16054.39>.
  - Korolenkova L.I., Ermilova V.D. The zone of transformation of the cervix as an object of the carcinogenic action of human papillomaviruses in the occurrence of CIN and invasive cancer is reflected in the clinic. *Arhiv patologii = Archive of Pathology*. 2011;73(6):33–37. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17255862>.
  - Rogovskaya S.I. *Practical colposcopy*. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 232 p. (In Russ.) Available at: <https://ru1lib.org/book/2546991/81f3f8?id=2546991&secret=81f3f8>.
  - Oh H.Y., Kim M.K., Seo S., Lee J.K. Association of combined tobacco smoking and oral contraceptive use with cervical intraepithelial neoplasia 2 or 3 in Korean women. *J Epidemiol*. 2016;26(1):22–29. <https://doi.org/10.2188/jea.JE20150047>.
  - Rogovskaya S.I., Mikheeva I.V., Shipulina O.Yu., Minkina G.N., Podzolkova N.M., Radzinsky V.E., Shipulin G.A. The prevalence of papillomavirus infection in Russia. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccine Prevention*. 2012;62(1):25–33. (In Russ.) Available at: <https://www.cmd-online.ru/upload/iblock/ecd/ecd99788f59e054caa957a2da391c109.pdf>.
  - Grimm C., Watrowski R., Baumühlner K., Natter C., Tong D., Wolf A. et al. Genetic variations of interleukin-1 and -6 genes and risk of cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncology*. 2011;121(3):537–541. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.02.019>.
  - Piyathilake C.J., Badiga S., Kabagambe E.K., Azuero A., Alvarez R.D., Johanning G.L., Partridge E.E. A dietary pattern associated with LINE-1 methylation alters the risk of developing cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer Prev Res*. 2012;5(3):385–392. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-11-0387>.
  - Tomita L.Y., Filho A.L., Costa M.C., Andreoli M.A.A., Villa L.L., Franco E.L., Cardoso M.A. Diet and serum micronutrients in relation to cervical neoplasia and cancer among low-income Brazilian women. *Int J Cancer*. 2010;126(3):703–714. <https://doi.org/10.1002/ijc.24793>.
  - Semenov D.M. Trigger factors that determine the clinical course of papillomavirus infection in women with cervical pathology. *Ohrana materinstva i detstva = Protection of Motherhood and Childhood*. 2006;8(2):98–106. (In Russ.) Available at: [https://www.elib.vsmu.by/bitstream/123/7763/1/omd\\_2006\\_2\\_98-106.pdf](https://www.elib.vsmu.by/bitstream/123/7763/1/omd_2006_2_98-106.pdf).
  - Dolgushina V.F., Abramovskikh O.S. Prevalence of various human papillomavirus genotype in cervix uteri disease. *Akusherstvo i ginekologija = Obstetrics and gynecology*. 2011;4:69–74. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Rasprostranennost-razlichnyh-genotipov-virusa-papillomy-cheloveka-pri-patologii-sheiki-matki.html>.

**Вклад авторов:**

Дизайн исследования – Анохова Л.И., Белокриницкая Т.Е.  
 Написание текста – Анохова Л.И.  
 Анализ и обработка результатов – Белозерцева Е.П., Маслова Т.М.  
 Обзор литературы – Маслова Т.М., Белозерцева Е.П.  
 Редактирование – Маслова Т.М.

**Contribution of authors:**

Study design – Lyudmila I. Anokhova, Tatyana Ye. Belokrinitskaya  
 Text development – Lyudmila I. Anokhova  
 Analysis and processing of results – Yevgeniya P. Belozertseva, Tatyana M. Maslova  
 Literature review – Tatyana M. Maslova, Yevgeniya P. Belozertseva  
 Editing – Tatyana M. Maslova

**Согласие пациентов на публикацию:** пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

**Обмен исследовательскими данными:** данные, подтверждающие выводы исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

**Basic patient privacy consent:** patients signed informed consent regarding publishing their data.

**Research data sharing:** derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on request after the Principal Investigator approval

**Информация об авторах:**

**Анохова Людмила Ильинична**, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Читинская государственная медицинская академия; 672000, Россия, Чита, ул. Горького, д. 39а; milaanokh@yandex.ru

**Белокриницкая Татьяна Евгеньевна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета, факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Читинская государственная медицинская академия; 672000, Россия, Чита, ул. Горького, д. 39а; tanbell24@mail.ru

**Белозерцева Евгения Петровна**, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Читинская государственная медицинская академия; 672000, Россия, Чита, ул. Горького, д. 39а; belev.chita@mail.ru

**Маслова Татьяна Марковна**, студент 6-го курса педиатрического факультета, Читинская государственная медицинская академия; 672000, Россия, Чита, ул. Горького, д. 39а; tanya.maslova@mail.ru

**Information about the authors:**

**Lyudmila I. Anokhova**, Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant of Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Chita State Medical Academy; 39a, Gorky St., Chita, 672000, Russia; milaanokh@yandex.ru

**Tatyana Ye. Belokrinitskaya**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Chita State Medical Academy; 39a, Gorky St., Chita, 672000, Russia; tanbell24@mail.ru

**Yevgeniya P. Belozertseva**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Chita State Medical Academy; 39a, Gorky St., Chita, 672000, Russia; belev.chita@mail.ru

**Tatyana M. Maslova**, 6<sup>th</sup> Year Student, Faculty of Pediatrics, Chita State Medical Academy; 39a, Gorky St., Chita, 672000, Russia; tanya.maslova@mail.ru