

**БОЛЬШЕНКО НАТАЛЬЯ ВИКТОРОВНА**

**ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ  
С ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ С УЧЕТОМ  
КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОДЕРЖАНИЯ ВИРУСОВ  
ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА ВЫСОКОГО ОНКОГЕННОГО РИСКА**

**14.01.10 - кожные и венерические болезни**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва, 2014 г.

Работа выполнена на кафедре дерматовенерологии, микологии и косметологии Государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук,  
доцент

**Рахматулина Маргарита Рафиковна**

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук,  
профессор

**Кицак Василий Яковлевич**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, доцент,  
профессор кафедры кожных и  
венерических болезней ГБОУ ВПО  
«Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»  
Минздрава России

**Хлебникова Альбина Николаевна**

доктор медицинских наук,  
профессор кафедры  
дерматовенерологии и косметологии  
ГБОУ ВПО «Новосибирский ГМУ»  
Минздрава России

**Хрянин Алексей Алексеевич**

**Ведущее научное учреждение:**

Московский государственный медико-стоматологический университет  
им. А.И. Евдокимова, г. Москва

**Защита диссертации состоится** «30» декабря 2014 года в 12 часов на заседании Диссертационного совета Д 208.115.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 107076, г. Москва, ул. Короленко, д.3, стр.6.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2014 г.

Ученый секретарь

Диссертационного совета, к.м.н.

**Карамова Арфеня Эдуардовна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Социальное значение папилломавирусной инфекции обусловлено ее широким распространением и неблагоприятным влиянием на репродуктивное здоровье населения. По данным официальной государственной статистики Российской Федерации, в 2012 году уровень заболеваемости манифестными формами папилломавирусной инфекции (ПВИ) составил 26,0 случаев на 100 тысяч населения, что не отражает истинные масштабы инфицированности населения вирусами папилломы человека, так как не регистрируются субклинические и латентные формы инфекции (Кузнецова Ю.Н. и соавт., 2009; Соловьёв А.М., 2011; Рахматулина М.Р., 2012).

Этиологическими агентами ПВИ являются вирусы папилломы человека (ВПЧ) как низкого, так и высокого онкогенного риска; последние, по данным отечественных и зарубежных учёных, могут быть ассоциированы с интраэпителиальной неоплазией и раком наружных половых органов, шейки матки, анальной области (Киселёв В.И., 2004; Кубанов А.А., 2005; Bekkers R. et al, 2006; Zur Hausen H., 1989; 1994; 2008; Хрянин А.А. и соавт., 2009; Баграмова Г.Э., Гуреева М.А., Хлебникова А.Н., 2012). Согласно данным Центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, за последние 10 лет число впервые установленных диагнозов злокачественных новообразований шейки матки возросло на 26,6%, а показатель смертности от них увеличился на 4,95%, что также обуславливает социальную значимость ПВИ (Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., 2014).

Одним из методов профилактики онкологических заболеваний шейки матки является их ранняя диагностика путем проведения цитологического скрининга. По данным зарубежных исследователей, за последние 50 лет обследование женщин с целью выявления атипичных клеток значительно уменьшило заболеваемость раком шейки матки (Franco E. et al., 2007). Однако даже в развитых европейских странах до 20% случаев заболевания остаются не диагностированными из-за ограниченной чувствительности метода (Van der Graaf Y. et al., 1987; Goldie S.J., 2004). Кроме того, в большинстве медицинских организаций дерматовенерологического профиля не проводится цитологическое исследование соскобов слизистой оболочки шейки матки, даже в случае выявления ВПЧ высокого онкогенного риска.

На современном этапе актуальным является прогнозирование течения папилломавирусной инфекции для своевременного выявления и предупреждения развития осложнений, ассоциированных с ВПЧ высокого онкогенного риска. В опубликованных за последние годы исследованиях продемонстрировано, что идентификация ДНК ВПЧ молекулярно-биологическими методами обладает большой информативностью (Rijkaart D.C. et al., 2012; Ronco G. et al., 2012; 2013; Pileggi C. et al., 2013), а количественное определение активности репликации ВПЧ повышает качество диагностики заболевания и позволяет прогнозировать течение инфекционного процесса (Moderg et al., 2005; Куевда Д.А., 2007). Во многих зарубежных странах совместное применение метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) для идентификации ВПЧ и цитологического теста позволило увеличить

частоту выявления онкологической патологии шейки матки (Kim J.J., 2002; 2005; Шипулина О.Ю., 2010; Katki H.A. et al., 2011).

Таким образом, в настоящее время регистрируемый уровень заболеваемости не отражает истинного распространения папилломавирусной инфекции, отсутствуют четко разработанные критерии прогнозирования течения ПВИ, в том числе развития патологических процессов шейки матки, ассоциированных с ВПЧ, что обуславливает актуальность и практическую значимость исследования.

**Цель исследования:** изучение зависимости клинического течения папилломавирусной инфекции и цитологических особенностей поражения слизистой оболочки шейки матки от количественных показателей вирусов папилломы человека.

#### **Задачи исследования:**

1. Изучить особенности клинического течения папилломавирусной инфекции у пациентов различных возрастных групп и гендерной принадлежности.
2. Определить частоту выявления генотипов вирусов папилломы человека при различных клинических формах папилломавирусной инфекции и изучить взаимосвязь между частотой развития манифестных и субклинических форм папилломавирусной инфекции и течением инфекционного процесса.
3. Определить количественные показатели содержания вирусов папилломы человека высокого онкогенного риска при различных клинических формах и течении папилломавирусной инфекции.
4. Изучить цитологические особенности поражения слизистой оболочки шейки матки в зависимости от количественных показателей содержания вирусов папилломы человека и клинического течения папилломавирусной инфекции.
5. Разработать критерии прогнозирования риска развития патологических процессов шейки матки, ассоциированных с вирусами папилломы человека высокого онкогенного риска, с учетом клинического течения папилломавирусной инфекции и количественных показателей содержания ее возбудителей.

#### **Научная новизна результатов исследования**

Впервые при анализе возрастного состава лиц, инфицированных ВПЧ, установлена достоверная зависимость частоты выявления манифестных и субклинических / латентных форм папилломавирусной инфекции от возраста женщин: в возрасте до 25 лет преобладали манифестные формы ПВИ (56,8%), в более старшем возрасте (от 25 до 35 лет) - субклинические и латентные формы инфекции (50%).

При анализе гендерной принадлежности лиц с папилломавирусной инфекцией продемонстрировано существенное преобладание манифестных форм ПВИ (80,6%) над субклиническими и латентными формами (19,4%) у лиц женского пола, у лиц мужского пола манифестные и латентные формы инфекции определяли одинаково часто (52% и 48% соответственно), при этом впервые установлено, что у женщин инфицирование ВПЧ высокого онкогенного риска достоверно чаще сопровождалось манифестными проявлениями (65,7%,  $p < 0,05$ ), а у мужчин – протекало в латентной форме (68,2%,  $p < 0,05$ ).

Установлена взаимосвязь моно- и микст-инфицирования ВПЧ высокого

онкогенного риска с количественными показателями их содержания и особенностями клинического течения папилломавирусной инфекции:

- инфицирование двумя и более генотипами ВПЧ высокого онкогенного риска ассоциировалось с манифестными формами (60,8%;  $p < 0,001$ ) и персистирующим течением ПВИ (38,9%;  $p = 0,021$ ), в то время как инфицирование одним генотипом ВПЧ высокого онкогенного риска – с субклиническими / латентными формами инфекции (66,0%;  $p = 0,003$ ) и ее транзиторным течением (23,4%;  $p = 0,003$ );
- достоверно более высокие количественные показатели содержания ВПЧ высокого онкогенного риска регистрировались у женщин, инфицированных двумя и более генотипами вируса, чем у женщин, инфицированных одним генотипом ВПЧ ( $4,84 \pm 1,54$  lg копий ДНК ВПЧ и  $3,6 \pm 1,90$  lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток соответственно;  $p < 0,001$ ), а также при персистирующем течении ПВИ, чем при транзиторном течении инфекции ( $4,61 \pm 1,61$  lg копий ДНК ВПЧ и  $3,68 \pm 2,0$  lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток соответственно;  $p = 0,002$ );
- наиболее высокие количественные показатели содержания ВПЧ высокого онкогенного риска регистрировались у женщин, инфицированных двумя и более генотипами вируса, в сочетании с персистирующим течением и субклинической или латентной формой ПВИ ( $5,59 \pm 1,63$  lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток;  $p < 0,001$ ).

Установлена зависимость между цитологическими особенностями поражения слизистой оболочки шейки матки и клиническим течением папилломавирусной инфекции: показатели, соответствующие норме достоверно чаще выявлялись при транзиторном течении инфекционного процесса (63,6%), а выраженные интраэпителиальные поражения (H-SIL) – только при персистирующем течении ПВИ (15,6%) ( $p < 0,05$ ).

Выявлена зависимость между цитологическими особенностями поражения слизистой оболочки шейки матки и количественными показателями содержания вирусов папилломы человека высокого онкогенного риска: у женщин с выраженными интраэпителиальными поражениями (H-SIL) регистрировались достоверно более высокие количественные показатели содержания ВПЧ ( $5,22 \pm 0,93$  lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток) по сравнению с женщинами со слабовыраженными интраэпителиальными поражениями (L-SIL) или нормальными результатами цитологического исследования ( $4,56 \pm 1,58$  lg копий ДНК ВПЧ и  $4,35 \pm 1,72$  lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток соответственно,  $p = 0,006$ ).

### **Практическая значимость**

На основании результатов проведенных исследований разработаны критерии прогнозирования риска развития патологических процессов шейки матки, ассоциированных с вирусами папилломы человека высокого онкогенного риска, с учетом клинических форм, длительности течения инфекционного процесса, генотипов и количественных показателей содержания ВПЧ. Практические рекомендации могут быть использованы в деятельности врача-дерматовенеролога в целях ранней диагностики и профилактики развития поражений слизистой оболочки шейки матки у лиц, инфицированных вирусами папилломы человека.

## **Внедрение результатов в практику**

Практические рекомендации по ведению пациентов с папилломавирусной инфекцией, разработанные на основании определения критериев прогнозирования риска развития патологических процессов шейки матки, ассоциированных с ВПЧ высокого онкогенного риска, внедрены в практику работы отделения урогенитальных инфекционных заболеваний Консультативно-диагностического центра ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, кожно-венерологического отделения и женской консультации Долгопрудненской центральной городской больницы Московской области.

Результаты проведенного исследования внедрены в учебный процесс на циклах общего и тематического усовершенствования кафедры дерматовенерологии, микологии и косметологии терапевтического факультета ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского», кафедры дерматовенерологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» и в учебный процесс подготовки клинических ординаторов ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России по специальности «дерматовенерология».

### **Основные положения, выносимые на защиту**

*I положение.* Папилломавирусная инфекция широко распространена у пациентов, обращающихся в дерматовенерологические учреждения, и достоверно чаще выявляется у лиц в возрасте до 35 лет. У лиц женского пола, инфицированных ВПЧ, наблюдается преобладание манифестных форм ПВИ над субклиническими и латентными формами, в отличие от лиц мужского пола, у которых манифестные и латентные формы инфекционного процесса выявляются одинаково часто.

*II положение.* Манифестные формы и персистирующее течение папилломавирусной инфекции ассоциированы с инфицированием двумя и более генотипами ВПЧ, субклинические / латентные формы и транзиторное течение инфекционного процесса – с инфицированием одним генотипом ВПЧ высокого онкогенного риска, при этом преобладающим в этиологической структуре папилломавирусной инфекции является ВПЧ 16 генотипа, доминирующий также при персистирующем течении ПВИ и онкологической патологии шейки матки.

*III положение.* При инфицировании двумя и более генотипами ВПЧ у пациенток с субклиническими / латентными формами и персистирующим течением папилломавирусной инфекции количественные показатели содержания ВПЧ высокого онкогенного риска составляют более 5 lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток.

*IV положение.* Цитологические особенности поражения шейки матки при инфицировании вирусами папилломы человека высокого онкогенного риска зависят от течения инфекционного процесса (транзиторного или персистирующего), количественных показателей содержания ВПЧ и инфицирования ВПЧ 16 генотипа.



*V положение.* Риск развития патологических процессов шейки матки, ассоциированных с вирусами папилломы человека высокого онкогенного риска, и тактика ведения пациентов с папилломавирусной инфекцией определяются клинической формой, течением инфекционного процесса, длительностью инфицирования, генотипами ВПЧ и количественными показателями содержания ВПЧ высокого онкогенного риска.

### **Апробация работы**

Результаты проведенного исследования доложены на:

1. 1064-ом заседании Московского общества дерматовенерологов и косметологов имени А.И. Пospelова 19 апреля 2012 года, г. Москва.
2. V Всероссийском конгрессе дерматовенерологов и косметологов 18 сентября 2013 года, г. Казань.
3. XIV Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов 27 июня 2014 года, г. Москва.

Проведение диссертационного исследования одобрено экспертной комиссией терапевтического факультета ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России по вопросам медицинской этики. Диссертация апробирована на расширенном заседании кафедры дерматовенерологии, микологии и косметологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, протокол № 26 от 03.10.2014 г.

По материалам диссертационной работы опубликовано 14 печатных работ, 4 из них – в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

### **Личный вклад автора в проведенное исследование**

Автором проведен анализ баз данных научных статей и медицинских ресурсов по теме исследования, по результатам которого подготовлен аналитический обзор. Определены критерии включения пациентов в исследование, дизайн исследования. Автором осуществлен отбор пациентов с папилломавирусной инфекцией, проведено их обследование (самостоятельно обследованы 3502 женщины и 171 мужчина), получены биологические образцы для проведения лабораторных исследований. Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт 2015 пациентов мужского пола. Полученные результаты исследований автором систематизированы, приведены в форматы для проведения анализа (таблицы, диаграммы), проанализированы и статистически обработаны. Разработаны критерии прогнозирования риска развития патологических процессов шейки матки, ассоциированных с ВПЧ высокого онкогенного риска, и рекомендации по ведению пациентов с папилломавирусной инфекцией. Сформулированы выводы, установлены научная новизна и практическая значимость проведенных исследований.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует научной специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни и областям исследования: п.2, п.3, п.5.

## **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена на 171 странице машинописного текста и включает введение, обзор литературы, описание методов исследования, 3 главы, содержащие результаты собственных исследований и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Работа иллюстрирована 55 таблицами и 17 рисунками. Список литературы содержит 265 источников, в том числе 166 отечественных и 99 зарубежных авторов.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Клинический раздел работы был проведен на базе кожно-венерологического отделения Долгопрудненской Центральной городской больницы Московской области в период с 2006 по 2012 годы.

С целью изучения распространенности папилломавирусной инфекции в исследование было включено 5688 пациентов (3502 женщин и 2186 мужчин), обратившихся с жалобами со стороны мочеполовой системы или для проведения профилактического обследования. У 1104 пациентов (952 женщин и 152 мужчин) при лабораторных исследованиях были выявлены вирусы папилломы человека и изучены частота выявляемости манифестных и субклинических форм ПВИ и клиническое течение инфекционного процесса.

Из группы женщин с папилломавирусной инфекцией были дополнительно обследованы 175 пациенток, инфицированных ВПЧ высокого онкогенного риска. Пациенткам проводилось расширенное кольпоскопическое обследование, цитологическое исследование соскобов слизистой оболочки шейки матки и количественное определение содержания ВПЧ высокого онкогенного риска. Пациентки были разделены на группы: 1 группа - 125 женщин с манифестными формами ПВИ (аногенитальными (венерическими) бородавками); 2 группа - 50 женщин с субклиническими или латентными формами ПВИ. Группу сравнения (3 группу) составили 65 женщин, у которых отсутствовали клинические проявления ПВИ и не были выявлены ВПЧ молекулярно-биологическими методами (из них у 55 женщин были выявлены возбудители инфекций, передаваемых половым путем, 10 женщин являлись клинически здоровыми).

*Критериями включения* в исследование являлись: 1) начало половой жизни или наличие полового партнера в течение 6 и более месяцев до начала исследования; 2) идентификация ВПЧ высокого онкогенного риска и наличие манифестных проявлений ПВИ – для пациенток 1 группы; 3) идентификация ВПЧ высокого онкогенного риска и отсутствие манифестных проявлений ПВИ – для пациенток 2 группы; 4) отрицательные результаты обследования на ВПЧ и отсутствие манифестных проявлений ПВИ – для пациенток 3 группы.

При проведении *клинического обследования* анализировались причины обращения пациентов к дерматовенерологу, характер субъективных и объективных проявлений заболевания, данные гинекологического и сексуального анамнеза. Физикальное обследование включало осмотр кожных покровов и видимых слизистых оболочек, лимфатических узлов паховой области, оценку состояния наружных половых органов, осмотр шейки матки на зеркалах Куско.



Комплекс лабораторных исследований включал в себя проведение микроскопического, культурального исследований и исследования методом ПЦР биологического материала, полученного из уретры, влагалища и цервикального канала для выявления патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, серологические исследования на сифилис и ВИЧ-инфекцию. Идентификация генотипов ВПЧ высокого онкогенного риска и количественное определение их содержания (количество копий ДНК ВПЧ, отнесенное к количеству клеток человека) проводились методом ПЦР в реальном времени с использованием наборов реагентов: «АмплиСенс ВПЧ ВКР Скрин-титр FRT» и «АмплиСенс ВПЧ ВКР генотип FRT» (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора).

Интерпретацию цитологических мазков, окрашенных по Лейшман I, осуществляли по системе Bethesda, включающей: цитологическую картину в пределах нормы (доброкачественные изменения клеток и реактивные изменения); ASC-US – клеточные элементы, трудно поддающиеся классификации; L-SIL – поражения низкой степени тяжести, объединяющие цитологические изменения, указывающие на слабую цервикальную интраэпителиальную неоплазию (CIN I) и индуцированные ВПЧ морфологические изменения; H-SIL – поражения высокой степени тяжести, характерные для умеренной (CIN II) и тяжелой (CIN III) цервикальной интраэпителиальной неоплазии, карциномы *in situ*, инвазивного рака.

Манифестные формы папилломавирусной инфекции верифицировали визуально, субклинические – при наличии цитологических изменений, индуцированных ВПЧ, и отсутствии клинических проявлений ПВИ, латентные – при положительных результатах ПЦР на ВПЧ и отсутствии клинических и цитологических проявлений папилломавирусной инфекции. При обнаружении атипичных клеток при цитологическом исследовании и/или визуальном выявлении патологии шейки матки проводилось расширенное кольпоскопическое исследование.

Критериями транзитной папилломавирусной инфекции являлись отрицательные результаты исследования методом ПЦР на ВПЧ после их выявления в течение 18 месяцев наблюдения, критерием персистирующей ПВИ - трехкратное и более определение положительных результатов на ВПЧ методом ПЦР при наблюдении более 18 месяцев.

Полученные в ходе исследования данные были обработаны с применением *методов статистического анализа*. В качестве критерия достоверности полученных результатов была использована величина нулевой гипотезы ( $p < 0,05$ ). Сравнение двух рядов данных по их средним величинам и величинам стандартных отклонений проводилось с использованием t-критерия Стьюдента. Оценка типа распределения данных проводилась с помощью теста Колмогорова-Смирнова и гистограммы с кривой нормального распределения. Корреляционные связи определяли с помощью метода ранговой корреляции Спирмена. Обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с MS Windows 8 с помощью пакета статистической обработки PASW (SPSS) версии 21 и программы STATISTICA 6.0 for Windows и Microsoft Excel 2007 for Windows.

## Результаты исследований и их обсуждение

*Частота выявления и особенности клинического течения папилломавирусной инфекции у пациентов различных возрастных групп и гендерной принадлежности.*

При обследовании 5688 пациентов (3502 (61,6%) женщин и 2186 (38,4%) мужчин) папилломавирусная инфекция была диагностирована у 1104 (19,4%) пациентов: у 952 женщин и 152 мужчин. У 846 (76,6%) пациентов с ПВИ были выявлены манифестные формы: у 767 (80,6%) женщин и 79 (52%) мужчин; у 258 (23,4%) пациентов – субклинические или латентные формы инфекционного процесса: у 185 (19,4%) женщин и 73 (48%) мужчин.

Удельный вес женщин, инфицированных ВПЧ, среди всех обследованных пациенток (n=3502) составил 27,2%: у 21,9% были выявлены манифестные формы заболевания, а у 5,3% – субклинические или латентные формы инфекции. Удельный вес мужчин, инфицированных ВПЧ, среди всех обследованных лиц мужского пола (n=2189) составил 6,9%: у 3,6% пациентов были выявлены манифестные формы и у 3,3% – латентные формы ПВИ.

ВПЧ высокого онкогенного риска были выявлены у 646 (58,5%) пациентов с ПВИ: у 539 женщин и 107 мужчин. Среди лиц, инфицированных ВПЧ высокого онкогенного риска, у 388 (60,1%) пациентов были выявлены манифестные формы ПВИ: у 354 (65,7%) женщин и 34 (31,8%) мужчин). У 258 (39,9%) пациентов инфицирование ВПЧ не сопровождалось клиническими проявлениями: у 185 (34,3%) женщин и 73 (68,2%) мужчин.

Таким образом, у лиц женского пола инфицирование ВПЧ высокого онкогенного риска достоверно чаще сопровождалось манифестными проявлениями заболевания, а у лиц мужского пола протекало в латентной форме (p<0,05).

Большая часть пациентов с ПВИ находилась в возрасте до 35 лет (n=971), при этом более половины женщин (50,6%) – в возрасте до 25 лет, а более половины мужчин (51,3%) – в возрасте от 25 до 35 лет. Среди лиц в возрасте 35 лет и старше папилломавирусная инфекция регистрировалась с одинаковой частотой у женщин (11,9%) и у мужчин (13,2%) (табл.1).

Таблица 1

### Распределение пациентов с папилломавирусной инфекцией по возрастному составу

Пациенты с ПВИ	< 25 лет		25-35 лет		>35 лет		P
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Женщины (n=952)	482	50,6*	357	37,5	113	11,9	≤0,001
Мужчины (n=152)	54	35,5	78	51,3*	20	13,2	<0,015
p	<0,001*		0,001*		0,73		

Анализ возрастных показателей женщин, инфицированных ВПЧ высокого онкогенного риска (n=175), также показал, что средний возраст пациенток 1 группы составлял 24,77±6,06 лет (медиана 24) и был достоверно меньше, чем у пациенток 2 группы – 30,32±8,73 лет (медиана 29,5) (p<0,001). Установлено, что у пациенток, инфицированных ВПЧ высокого онкогенного риска, в возрасте до 25 лет достоверно чаще регистрировались манифестные формы ПВИ (56,8%), чем субклинические или латентные формы (p<0,001), последние, в свою очередь, чаще выявлялись у

пациенток в возрасте от 25 до 35 лет (50%) по сравнению с более младшим возрастом (24%;  $p < 0,001$ ) или более старшим возрастом (26%;  $p < 0,015$ ) (табл. 2).

Таблица 2

**Возрастные особенности пациенток 1, 2 и 3 групп**

Пациентки с ВПЧ высокого онкогенного риска	< 25 лет		25-35 лет		>35 лет		P
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
1 группа (n=125)	71	56,8*	46	36,8	8	6,4	<0,001
2 группа (n=50)	12	24	25	50*	13	26*	<0,015
3 группа (n=65)	15	23	36	56,9*	14	20*	<0,001
p	<0,001*		<0,001*		<0,001*		

Таким образом, была установлена достоверная зависимость частоты выявления манифестных и субклинических/латентных форм папилломавирусной инфекции от возраста женщин, инфицированных ВПЧ высокого онкогенного риска.

*Результаты клинического обследования пациентов*

При анализе причин обращения за медицинской помощью лиц женского пола, инфицированных ВПЧ (n=952), было установлено, что 395 (41,5%) пациенток не предъявляли жалоб со стороны мочеполовой системы, из них с целью профилактического обследования обратились 118 (15,4%) пациенток. У остальных 557 (58,5%) пациенток регистрировались субъективные симптомы урогенитальных инфекций: выделения из половых путей (190; 19,9%), высыпания в области половых органов (135; 14,2%) (у 123 (12,9%) женщин были в дальнейшем выявлены клинические проявления ПВИ), болевые ощущения в нижней части живота (35; 3,7%) и другие симптомы (нарушение менструального цикла, болезненность при половых контактах, зуд и жжение в области половых органов – 87; 9,1%). Сочетание вышеуказанных жалоб наблюдалось у 110 (11,6%) пациенток. Таким образом, достоверно большая часть женщин, инфицированных ВПЧ, обратились к дерматовенерологу с симптомами урогенитальных заболеваний, неспецифичными для ПВИ или с целью обследования (45,6% и 41,5% соответственно).

Среди лиц мужского пола, инфицированных ВПЧ (n=152), 72 (47,4%) пациента не предъявляли жалоб, из них 37 (24,3%) мужчин обратились для обследования в связи с выявлением ВПЧ у полового партнера, 24 (15,8%) – в связи с выявлением ВПЧ при ранее проведенном обследовании, 9 (5,9%) – в связи с выявлением ИППП у полового партнера, 2 (1,3%) пациента – с целью профилактического обследования. Жалобы на высыпания в области половых органов предъявлял 71 (46,7%) пациент. У остальных 9 (5,9%) пациентов предъявляемые жалобы не являлись специфичными для ПВИ: покраснение на головке полового члена (4; 2,5%), боль при мочеиспускании и дискомфорт в уретре (2; 1,3%), увеличение сальных желез на головке полового члена (2; 1,4%), сочетание дискомфорта при мочеиспускании и боли в области придатка яичка (1; 0,7%). Таким образом, достоверно большая часть мужчин по сравнению с женщинами была осведомлена об инфицировании ВПЧ ( $p < 0,001$ ), при этом установлена низкая частота обращаемости мужчин к

дерматовенерологу с целью профилактического обследования по сравнению с женщинами (1,3% и 15,4% соответственно).

При физикальном обследовании женщин было выявлено, что у 548 (71,5%) пациенток папилломатозные высыпания локализовались в области вульвы, у 24 (3,0%) – на слизистой оболочке влагалища, у 2 (0,3%) – в анальной области, у 1 (0,2%) – в области наружного отверстия уретры, у 192 (25,0%) пациенток наблюдалась сочетанная локализация высыпаний. У 388 (50,6%) пациенток площадь поражения не превышала 2,5 см<sup>2</sup>, у 286 (37,3%) – была более 4,5 см<sup>2</sup>, у 93 (12,1%) пациенток – составляла от 2,5 до 4,5 см<sup>2</sup>.

По результатам кольпоскопического исследования показатели, соответствующие норме (нормальная зона трансформации, многослойный плоский эпителий, метапластический эпителий, эктопия цилиндрического эпителия) были зарегистрированы у всех клинически здоровых пациенток 3 группы и достоверно чаще наблюдались у пациенток 1 группы (57; 45,6%), чем 2 группы (10; 20%) ( $p < 0,05$ ); отличная от нормы кольпоскопическая картина регистрировалась у 68 (54,4%) и 40 (80%) пациенток 1 и 2 групп соответственно ( $p < 0,001$ ): слабовыраженные поражения (тонкий ацетобелый эпителий с неровными границами, нежная мозаика) – у 54 (43,2%) пациенток 1 группы и 13 (26%) пациенток 2 группы ( $p < 0,05$ ), выраженные изменения (плотный ацетобелый эпителий, грубая мозаика) – у 9 (7,2%) и 8 (16%) пациенток соответственно ( $p = 0,08$ ), другая кольпоскопическая картина (стеноз, полипы, эндометриоз, посттравматическая эрозия шейки матки) – у 5 (4%) и 19 (38%) пациенток соответственно ( $p < 0,001$ ).

При физикальном обследовании мужчин установлено, что у 36 (45,6%) пациентов папилломатозные высыпания были локализованы на крайней плоти, у 18 (22,9%) – на теле полового члена, у 12 (15,2%) – на головке полового члена, у 7 (8,7%) – в анальной области, у 2 (2,5%) – в области препуциального мешка, у 1 (1,3%) – в области уретрального отверстия, у 3 (3,8%) мужчин было выявлено сочетанное расположение патологических высыпаний.

Таким образом, основной локализацией аногенитальных бородавок у женщин являлась область вульвы (71,5%), у мужчин – крайняя плоть (45,6%), тело и головка полового члена (22,9% и 15,2% соответственно). Отличная от нормы кольпоскопическая картина достоверно чаще выявлялась у пациенток с субклиническими формами ПВИ, чем с манифестными формами (86% и 54,4% соответственно;  $p = 0,005$ ) и не была выявлена у клинически здоровых пациенток.

*Частота выявления генотипов вируса папилломы человека при различных вариантах клинического течения папилломавирусной инфекции.*

Согласно результатам лабораторных исследований биологического материала, полученного от 175 пациенток, инфицированных ВПЧ высокого онкогенного риска, установлено, что в общей структуре ВПЧ вирус папилломы человека 16 генотипа выявлялся достоверно чаще по сравнению с другими генотипами – у 88 (50,3%) женщин. Данный генотип также преобладал у пациенток с персистирующим течением ПВИ (67; 61,5%) и его доля в структуре других генотипов возрастала при патологии шейки матки – от 22,8% при L-SIL до 66,6% при Cancer ( $p < 0,001$ ).

У пациенток с манифестными формами и персистирующим течением ПВИ по

сравнению с пациентками с субклиническими / латентными формами и транзиторным течением ПВИ достоверно чаще выявляли инфицирование другими генотипами ВПЧ (31, 33 и 18 генотипов (при персистирующей ПВИ)) (табл. 3,4).

Таблица 3

**Частота выявления генотипов ВПЧ при различных формах и течении ПВИ**

Генотип ВПЧ	Всего (n=175)		1 группа (n=125)		2 группа (n=50)		транзиторная (n=66)		персистирующая (n=109)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<b>16</b>	88	50,3*	60	48*	28	56*	21	31,8	67	61,5*
<b>18</b>	26	14,8	20	16	6	12	6	9,1	20	18,3*
<b>31</b>	41	23,4	34	27,2*	7	14	9	13,6	32	29,4*
<b>33</b>	24	13,7	21	16,8*	3	6	5	7,6	19	17,4*
<b>35</b>	14	8	8	6,4	6	12	8	12,1*	6	5,5
<b>39</b>	20	11,4	15	12	5	10	8	12,1	12	11
<b>45</b>	22	12,6	19	15,2	3	6	10	15,1	12	11
<b>51</b>	23	13,1	19	15,2	4	8	9	13,6	14	12,8
<b>52</b>	31	17,7	24	19,2	7	14	12	18,1	19	17,4
<b>56</b>	29	16,6	24	19,2	6	12	13	19,7	16	14,6
<b>58</b>	17	9,7	11	8,8	6	12	6	9,1	11	10,1
<b>59</b>	9	5,1	5	10	4	8	5	7,6	4	3,7

\*p<0,05

Таблица 4

**Частота выявления генотипов ВПЧ при различных результатах цитологических исследований**

ВПЧ	Norma (n=171)		L-SIL (n=145)		H-SIL (n=27)		Cancer (n=12)		ASC-US (n=1)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<b>Всего (n=344)</b>	171	49,7*	145	42,2*	27	7,8	12	3,5	1	0,3
<b>16 (n=88)</b>	42	24,6*	33	22,8*	13	47*	8	66,6*	0	0
<b>18 (n=26)</b>	16	9,4	10	6,9	0	0	0	0	0	0
<b>31 (n=41)</b>	17	9,9	21	14,5*	3	11*	2	16,7	0	0
<b>33 (n=24)</b>	7	4,1	11	7,6	6	22*	2	16,7	0	0
<b>35 (n=14)</b>	7	4,1	6	4,1	0	0	0	0	1	100*
<b>39 (n=20)</b>	10	5,8	9	6,2	1	3	0	0	0	0
<b>45 (n=22)</b>	12	7	10	6,9	0	0	0	0	0	0
<b>51 (n=23)</b>	13	7,6	9	6,2	1	3	0	0	0	0
<b>52 (n=31)</b>	12	7	17	11,7*	2	11*	0	0	0	0
<b>56 (n=29)</b>	15	8,8	13	8,9	1	3	0	0	0	0
<b>58 (n=17)</b>	11	6,4	6	4,1	0	0	0	0	0	0
<b>59 (n=9)</b>	9	5,3	0	0	0	0	0	0	0	0

\*p<0,05



Установлено, что при микст-инфицировании ВПЧ в обеих группах преобладало инфицирование двумя генотипами ВПЧ высокого онкогенного риска: у 42 (55,3%) пациенток 1 группы и у 8 (47%) пациенток 2 группы; реже идентифицировали три генотипа ВПЧ – у 17 (22,4%) и 2 (11,8%) пациенток, четыре генотипа – у 8 (10,5%) и 5 (29,4%) пациенток, пять генотипов – у 8 (10,5%) и 1 (5,9%) и шесть генотипов – у 1 (1,3%) и 1 (5,9%) пациенток соответственно.

При изучении особенностей клинического течения ПВИ продемонстрировано, что у пациенток, инфицированных ВПЧ высокого онкогенного риска, доминировала персистирующая инфекция (109; 62,3%), частота выявления которой не имела достоверных отличий у пациенток 1 группы – 75 (60%) и 2 группы – 34 (68%).

У пациенток с транзиторным течением ПВИ инфицирование одним генотипом ВПЧ высокого онкогенного риска (41; 23,4%) выявляли чаще, чем двумя и более генотипами ВПЧ (25; 14,3%) ( $p=0,012$ ). При персистирующей инфекции, напротив, достоверно чаще выявляли инфицирование двумя и более генотипами ВПЧ высокого онкогенного риска (68; 38,9%), чем одним генотипом ВПЧ (41; 23,4%) ( $p=0,02$ ) (табл. 5).

Таблица 5

**Частота выявления моно- и микстинфицирования ВПЧ при различных формах и течении папилломавирусной инфекции**

ВПЧ высокого онкогенного риска	Всего (n=175)		1 группа (n=125)		2 группа (n=50)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
1 генотип ВПЧ	82	46,9	49	39,2	33	66*	<0,001*
2 и > генотипов ВПЧ	93	53,1	76	60,8*	17	34	<0,001*
p	0,463		0,0007*		0,0052*		
Транзиторная ПВИ	66	37,7	50	40	16	33	0,389
Персистирующая ПВИ*	109	62,3*	75	60*	34	68*	0,324
p	<0,001*		<0,001*		<0,001*		
Транзиторная ПВИ + 1 генотип ВПЧ*	41	23,4*	29	23,2	12	24*	0,910
Транзиторная ПВИ + 2 и > генотипов ВПЧ	25	14,3	21	16,8	4	8	0,133
p	0,012*		0,206		0,003*		
Персистирующая ПВИ+ 1 генотип ВПЧ	41	23,4	20	16	21	42*	<0,001*
Персистирующая ПВИ+ 2 и > генотипов ВПЧ *	68	38,9*	55	44*	13	26	0,027*
p	0,021*		<0,001*		0,091		

Установлено, что у 21 пациентки 2 группы был выявлен один генотип ВПЧ (моноинфицирование), при этом более чем у половины женщин этой группы идентифицировали ВПЧ 16 генотипа (12; 57,1%), ВПЧ 18 генотипа был выявлен у 2 (9,5%) пациенток, 33 генотипа – у 2 (9,5%), 35 генотипа – у 3 (14,3%), 39 генотипа – у 1 (4,8%), 56 генотипа – у 1 (4,8%) пациентки.

Таким образом, преобладающим среди ВПЧ высокого онкогенного риска являлся ВПЧ 16 генотипа (50,3%), который в 2 раза чаще выявлялся при персистирующем течении инфекции – 67 (61,5%) по сравнению с транзитным течением – 21 (31,8%) и доминировал при выраженных патологических процессах слизистой оболочки шейки матки (66,6%;  $p < 0,001$ ). Манифестные формы ПВИ достоверно чаще ассоциировались с инфицированием двумя и более генотипами ВПЧ (60,8%), особенно при персистирующем течении ПВИ (44%). Латентные и субклинические формы ПВИ – с инфицированием одним генотипом ВПЧ высокого онкогенного риска (66%), в том числе при персистирующем (42%) и транзитном течении инфекции (24%).

*Количественные показатели содержания ВПЧ при различных вариантах клинического течения папилломавирусной инфекции.*

Согласно данным исследований методом ПЦР в реальном времени, достоверно более высокие количественные показатели содержания ВПЧ высокого онкогенного риска определялись у пациенток, инфицированных двумя и более генотипами ВПЧ –  $4,84 \pm 1,54$  lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток (медиана 4,9), по сравнению с количественными показателями при инфицировании одним генотипом ВПЧ –  $3,60 \pm 1,90$  lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток (медиана 3,89) ( $p < 0,001$ ). Также достоверно более высокие количественные показатели содержания ВПЧ были зарегистрированы у пациенток с субклиническими и латентными формами ПВИ –  $5,59 \pm 1,63$  lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток (медиана 6,10), чем у пациенток с манифестными формами инфекции –  $4,67 \pm 1,51$  lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток (медиана 4,79) ( $p = 0,01$ ).

При персистирующем течении ПВИ количественные показатели содержания ВПЧ определялись на уровне  $4,61 \pm 1,61$  lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток (медиана 4,73) и были достоверно выше по сравнению с количественными показателями ВПЧ при транзитном течении ( $p = 0,002$ ). Кроме того, была выявлена зависимость количественных показателей содержания ВПЧ от длительности персистенции вирусов. Достоверно более высокие количественные показатели содержания ВПЧ определялись при ПВИ длительностью от 7 до 12 месяцев –  $4,39 \pm 1,76$  lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток (медиана 5,16), более 12 месяцев –  $4,23 \pm 1,79$  lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток (медиана 4,43) и более 18 месяцев –  $4,61 \pm 1,61$  lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток (медиана 4,73) по сравнению с показателями при элиминации ВПЧ в течение 6 месяцев –  $2,28 \pm 1,83$  lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток (медиана 1,27) ( $p \leq 0,001$ ).

Обращало на себя внимание, что при сочетании указанных параметров (инфицирование 2 и более генотипами ВПЧ высокого онкогенного риска, субклинической или латентной формы ПВИ, персистирующего течения инфекции) были зарегистрированы наиболее высокие количественные показатели содержания ВПЧ высокого онкогенного риска –  $5,95 \pm 0,81$  lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток (табл. 6).

**Показатели количественного содержания ВПЧ высокого онкогенного риска у пациенток с ПВИ (lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток)**

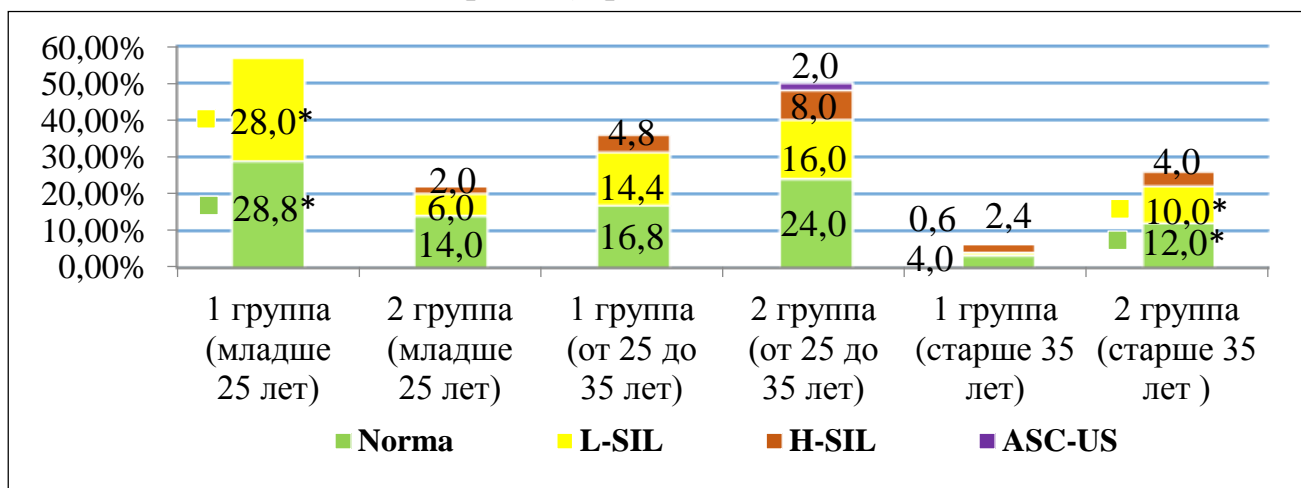
Анализируемые показатели	Всего (n=175)		1 группа (n=125)		2 группа (n=50)		p
	среднее ± стандартн. отклонение	медиана	среднее ± стандартн. отклонение	медиана	среднее ± стандартн. отклонение	медиана	
1 генотип ВПЧ (n=82)	3,6±1,90	3,89	3,86±1,68	3,94	3,21±2,15	3,08	0,07
2 и более генотипов ВПЧ* (n=93)	4,84±1,54*	4,90	4,67±1,51*	4,79	5,59±1,63*	6,10	0,01*
p	<0,001*		0,008*		<0,001*		
Транзиторная ПВИ (n=66)	3,68±2,0	4,10	4,20±2,2*	4,71	1,71±0,92	0,92	<0,001*
Персистирующая ПВИ (n=109)	4,61±1,61*	4,73	4,42±1,59	4,37	5,01±1,61*	5,21	0,080
p	0,002*		0,555		<0,001*		
Персистирующая ПВИ (1 генотип ВПЧ) (n=41)	4,09±1,76*	4,00	3,73±1,78	3,74	4,43±1,72	4,58	0,210
Персистирующая ПВИ (2 и более генотипов ВПЧ)* (n=68)	4,92±1,44*	4,87	4,69±1,46*	4,75	5,95±0,81*	6,29	<0,001*
p	0,013*		0,043*		0,002*		
Транзиторная ПВИ (1 генотип ВПЧ) (n=41)	3,11±1,92	2,67	3,95±1,63*	4,10	1,06±0,92	0,92	<0,001*
Транзиторная ПВИ (2 и более генотипов ВПЧ) (n=25)	4,61±1,8*	5,16	4,65±1,71	5,16	4,44±2,53	5,2	0,882
p	0,002*		0,157		0,077		

Таким образом, у пациенток, инфицированных двумя и более генотипами ВПЧ высокого онкогенного риска, количественные показатели содержания ВПЧ были достоверно выше, чем у пациенток, инфицированных одним генотипом ВПЧ. При этом у пациенток с субклиническими и латентными формами заболевания, особенно при персистирующим течением инфекционного процесса регистрировались достоверно более высокие количественные показатели ВПЧ, чем у больных манифестными формами даже при инфицировании двумя и более генотипами ВПЧ.

*Цитологические особенности поражения слизистой оболочки шейки матки у пациенток с папилломавирусной инфекцией.*

По данным лабораторного исследования биологического материала, полученного со слизистой оболочки шейки матки у пациенток, инфицированных ВПЧ высокого онкогенного риска (n=175), цитологические результаты без патологических изменений и со слабо выраженными интраэпителиальными поражениями

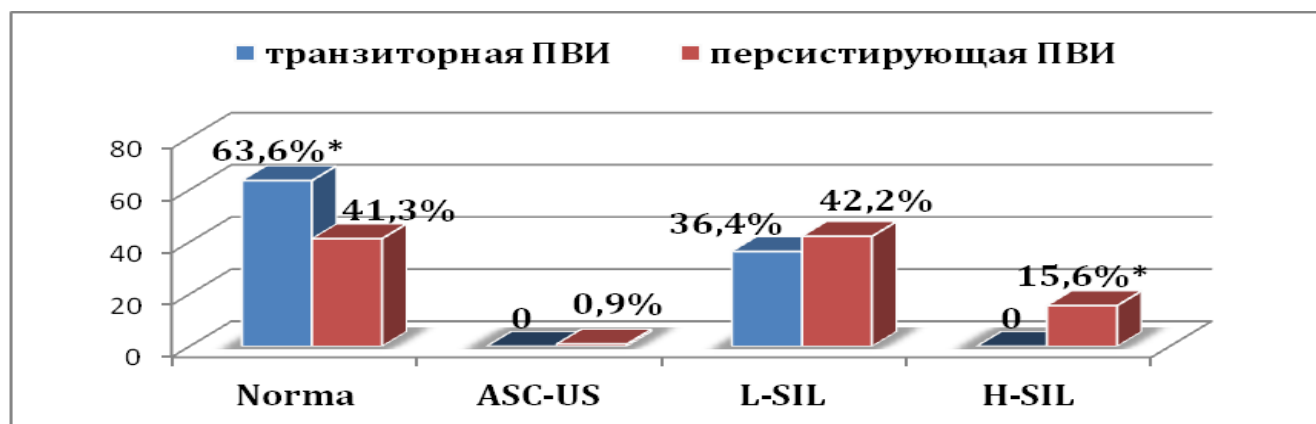
достоверно чаще определялись у пациенток 1 группы в возрасте младше 25 лет (Norma – у 28,8% обследованных ( $p=0,04$ ), L-SIL – у 28% обследованных ( $p=0,002$ )) и у пациенток 2 группы в возрасте старше 35 лет (Norma – у 12% обследованных ( $p=0,05$ ), L-SIL – у 10% обследованных ( $p=0,002$ )). Цитологические результаты с выраженными интраэпителиальными поражениями (H-SIL) определялись у пациенток 2 группы чаще, чем у пациенток 1 группы, но не имели достоверных различий. Так, в возрастной группе младше 25 лет выраженные интраэпителиальные поражения (H-SIL) у пациенток 1 группы не наблюдались в отличие от пациенток 2 группы ( $p<0,06$ ), в возрастной группе от 25 до 35 лет - были выявлены у 4,8% и 8% пациенток соответственно ( $p=0,41$ ), в возрастной группе 35 лет и старше – у 2,4% и 4% пациенток соответственно ( $p=0,57$ ) (рис. 1).



\* $p \leq 0,05$

**Рисунок 1** Результаты цитологического исследования соскобов слизистой оболочки шейки матки у пациенток 1 и 2 групп (%)

При изучении зависимости цитологических особенностей поражения слизистой оболочки шейки матки от клинического течения ПВИ установлено, что результаты исследования, соответствующие норме, достоверно чаще выявлялись у пациенток с транзиторным течением ПВИ (63,6%), чем у пациенток с персистирующим течением инфекции (41,3%) (рис.2).



\* $p < 0,05$

**Рисунок 2** Результаты цитологического исследования соскобов слизистой оболочки шейки матки у пациенток при транзиторном и персистирующем течении папилломавирусной инфекции (%)

Слабовыраженные интраэпителиальные поражения (L-SIL), регистрировались у 42,2% пациенток с персистирующим течением и у 36,4% пациенток с транзиторным течением ПВИ и не имели достоверных различий. Выраженные интраэпителиальные поражения (H-SIL) были выявлены только при персистирующем течении папилломавирусной инфекции (15,6%;  $p < 0,05$ ) (рис. 2).

Количественные показатели содержания ВПЧ у пациенток с результатами цитологического исследования, соответствующими норме, составили  $4,35 \pm 1,72$  lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток (медиана 4,40); при слабовыраженных интраэпителиальных поражениях (L-SIL) –  $4,56 \pm 1,58$  lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток (медиана 4,77); при выраженных интраэпителиальных поражениях (H-SIL) –  $5,22 \pm 0,93$  lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток (медиана 5,46), при ASC-US – 4,8 lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток (табл. 7).

Таблица 7

**Результаты цитологического исследования  
и количественные показатели содержания ВПЧ  
высокого онкогенного риска у обследованных пациенток (n=175; 100%)**

Результат цитологического исследования	Возраст пациенток		lg копий ДНК ВПЧ на 100 тыс.клеток	
	среднее $\pm$ ст.отклонение	медиана	среднее $\pm$ ст.отклонение	медиана
Norma (n=87; 49,7%)	26,14 $\pm$ 7,48	25	4,35 $\pm$ 1,72	4,40
ASC-US (n=1; 0,6%)	26		4,80	
L-SIL (n=70; 40,0%)	25,29 $\pm$ 6,80	24	4,56 $\pm$ 1,58	4,77
H-SIL (n=17; 9,7%), в том числе cancer (n=10)	31,88 $\pm$ 7,03	31	5,22 $\pm$ 0,93*	5,46

\* $p < 0,05$

Таким образом, количественные показатели содержания ВПЧ высокого онкогенного риска коррелировали с выраженностью патологических изменений слизистой оболочки шейки матки и были достоверно выше у пациенток с выраженными интраэпителиальными поражениями (H-SIL) по сравнению с показателями вирусной нагрузки при нормальных результатах цитологического исследования ( $p=0,006$ ) и при слабовыраженных интраэпителиальных поражениях (L-SIL) ( $p=0,03$ ).

*Критерии прогнозирования риска развития патологических процессов шейки матки, ассоциированных с ВПЧ высокого онкогенного риска*

По результатам проведенного исследования были разработаны критерии риска развития патологических процессов шейки матки, ассоциированных с вирусами папилломы человека высокого онкогенного риска, с учетом особенностей клинического течения ПВИ, определения генотипа и количественных показателей ВПЧ высокого онкогенного риска.

Учитывая корреляцию особенностей этиологической структуры, клинического течения ПВИ и количественных показателей ВПЧ высокого онкогенного риска с выраженностью патологического процесса по результатам цитологического исследования, установлено, что в группе риска находятся женщины с



субклиническими / латентными формами ПВИ, персистирующим течением и длительностью инфекционного процесса более 6 месяцев, инфицированные двумя и более генотипами ВПЧ высокого онкогенного риска и/или инфицированные ВПЧ 16 генотипа с показателями количественного содержания ВПЧ высокого онкогенного риска более 5 lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток. Наиболее высокий риск развития патологических процессов шейки матки, ассоциированных с вирусами папилломы человека высокого онкогенного риска, прогнозируется при совокупности указанных показателей (инфицирование 2 и более генотипами ВПЧ высокого онкогенного риска и/или инфицирование ВПЧ 16 генотипа, субклинические или латентные формы ПВИ, персистирующее течение инфекции).

Низкий риск развития патологических процессов шейки матки, ассоциированных с вирусами папилломы человека высокого онкогенного риска, прогнозируется у пациенток, инфицированных одним генотипом ВПЧ высокого онкогенного риска (кроме ВПЧ 16 генотипа), с транзитным течением инфекции и показателями количественного содержания ВПЧ менее 4 lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток.

### **Выводы:**

1. В результате изучения особенностей клинического течения папилломавирусной инфекции у пациентов различных возрастных групп и гендерной принадлежности установлено, что папилломавирусная инфекция достоверно чаще выявляется у лиц в возрасте до 35 лет (971; 87,9%): у женщин в возрасте младше 25 лет (50,6%;  $p < 0,001$ ), у мужчин – в возрасте от 25 до 35 лет (51,3%;  $p = 0,014$ ). У женщин в возрасте до 25 лет достоверно чаще регистрируются клинические формы ПВИ (56,8%;  $p < 0,001$ ), у женщин в возрасте от 25 до 35 лет – субклинические и латентные формы инфекции (50%;  $p = 0,008$ ). У женщин, инфицированных ВПЧ высокого онкогенного риска, ПВИ характеризуется манифестными проявлениями (65,7%), а у мужчин (68,2%) – латентными формами инфекционного процесса ( $p < 0,05$ ).
2. Определена частота выявления вирусов папилломы человека при различных клинических формах и течении папилломавирусной инфекции, при этом установлено, что у женщин с манифестными формами ПВИ достоверно чаще выявляется микст-инфицирование следующими генотипами ВПЧ: ВПЧ 16 генотипа (48,0%), 31 генотипа (27,2%), 33 генотипа (16,8%), 45 генотипа (15,2%) по сравнению с женщинами с субклиническими и латентными формами ПВИ, у которых доминирует моноинфицирование ВПЧ 16 генотипа (56%) ( $p < 0,001$ ). Инфицирование двумя и более генотипами ВПЧ высокого онкогенного риска ассоциировано с манифестными формами (60,8%,  $p < 0,001$ ) и персистирующим течением ПВИ (38,9%,  $p = 0,021$ ), а инфицирование одним генотипом ВПЧ высокого онкогенного риска – с субклиническими и латентными формами инфекции (66,0%,  $p = 0,003$ ) и ее транзитным течением (23,4%,  $p = 0,012$ ).
3. Определены показатели количественного содержания ВПЧ высокого онкогенного риска, являющиеся достоверно более высокими при персистирующем течении ПВИ, чем при транзитном течении инфекции ( $4,61 \pm 1,61$  lg копий ДНК ВПЧ и  $3,68 \pm 2,0$  lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток соответственно;  $p = 0,002$ ). Установлены наиболее высокие количественные

- показатели содержания ВПЧ высокого онкогенного риска у женщин, инфицированных двумя и более генотипами вируса, в сочетании с персистирующим течением и субклинической или латентной формой ПВИ ( $5,59 \pm 1,63$  lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток;  $p < 0,001$ ).
4. Установлена зависимость цитологических особенностей поражения слизистой оболочки шейки матки от показателей количественного содержания вирусов папилломы человека: при выраженных интраэпителиальных поражениях (H-SIL) показатели количественного содержания ВПЧ высокого онкогенного риска составляют  $5,22 \pm 0,93$  lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток (медиана 5,46), что достоверно выше, чем при слабовыраженных интраэпителиальных поражениях (L-SIL) и нормальных результатах цитологического исследования –  $4,56 \pm 1,58$  (медиана 4,77;  $p = 0,03$ ) и  $4,35 \pm 1,72$  lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток (медиана 4,40;  $p = 0,006$ ) соответственно. Результаты цитологического исследования, соответствующие норме, достоверно чаще выявляются при транзитном течении ПВИ (63,6%), выраженные интраэпителиальные поражения (H-SIL) – только при персистирующем течении инфекции (15,6%;  $p < 0,05$ )
  5. Разработаны критерии прогнозирования развития патологических процессов шейки матки, ассоциированных с вирусами папилломы человека высокого онкогенного риска, согласно которым в группе риска находятся женщины, инфицированные двумя и более генотипами ВПЧ высокого онкогенного риска и/или инфицированные ВПЧ 16 генотипа с показателями количественного содержания ВПЧ более 5 lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток, с субклинической или латентной формами ПВИ, персистирующим течением и длительностью инфекционного процесса более 6 месяцев.

## **Практические рекомендации**

1. При обследовании пациента на первоначальном этапе необходимо проанализировать анамнез заболевания (оценить жалобы со стороны мочеполовой системы на момент проведения исследования; длительность заболевания, результаты обследования для выявления ВПЧ, проведенные до настоящего визита) и провести физикальное обследование для оценки локального статуса.
2. Лабораторные исследования должны быть направлены на идентификацию возбудителей ИППП, в том числе ВПЧ высокого онкогенного риска. С целью идентификации генотипов ВПЧ высокого онкогенного риска и определения показателей количественного содержания вируса рекомендуется проведение исследования методом ПЦР в реальном времени.
3. Показаниями для обследования на ВПЧ высокого онкогенного риска являются: наличие аногенитальных бородавок, других инфекций, передаваемых половым путем, у лиц женского пола – патологии шейки матки и/или изменений при кольпоскопическом и/или цитологическом исследовании, половые контакты с партнерами, у которых выявлены аногенитальные бородавки и/или положительные результаты ПЦР на ВПЧ.

4. При выявлении инфицирования двумя и более генотипами ВПЧ высокого онкогенного риска и/или инфицирования ВПЧ 16 генотипа с показателями количественного содержания ВПЧ высокого онкогенного риска более 5 lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток, субклинической формы ПВИ, персистирующего течения инфекционного процесса прогнозируется высокий риск развития патологических процессов шейки матки, ассоциированных с вирусами папилломы человека высокого онкогенного риска. При этом выявление совокупности данных показателей повышает риск развития патологических процессов, особенно при наличии эпителиальных изменений слизистой оболочки шейки матки. Пациентам рекомендуется:
  - консультация гинеколога;
  - проведение кольпоскопического исследования и цитологического исследования соскобов со слизистой оболочки шейки матки;
  - проведение повторного обследования с определением генотипа и количественного содержания ВПЧ высокого онкогенного риска через 6 месяцев.
5. При выявлении инфицирования одним генотипом ВПЧ высокого онкогенного риска (кроме ВПЧ 16 генотипа) и показателями количественного содержания ВПЧ менее 4 lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток, транзиторном течении ПВИ прогнозируется низкий риск развития патологических процессов шейки матки, ассоциированных с вирусами папилломы человека высокого онкогенного риска. Пациентам рекомендуется проведение повторного обследования для идентификации ранее выявленного генотипа ВПЧ с определением его количественного содержания через 12 месяцев.

#### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Куевда Д.А. Опыт применения ВПЧ – тестирования для раннего выявления предрака шейки матки / Д.А. Куевда, О.Б. Трофимова, **Н.В. Большенко** // Сборник трудов «Молекулярная диагностика». - 2007. - т. III. - С.124-126.
2. Трофимова О.Б. Повышенная экспрессия онкогенов ВПЧ как маркер существования или развития тяжелой цервикальной патологии и рака шейки матки / О.Б. Трофимова, Д.А. Куевда, **Н.В. Большенко** и др. // Сборник трудов «Молекулярная диагностика». - 2007. - т. III. - С.151-154.
3. Трофимова О.Б. Определение воспроизводимости результатов цитологического исследования цервикальных соскобов / О.Б. Трофимова, Д.А. Куевда, **Н.В. Большенко** // Сборник трудов «Молекулярная диагностика». - 2007. - т. III. - С.155-158.
4. Trofimova O. Evaluation of HPV DNA Load and E6– E7 mRNA load Markers for in HPV Testing Specificity/O.Trofimova, D.Kuevda, N.Bolshenko et al. //24 IPV Conference. Papers. - 2007.- P.174.
5. Куевда Д.А. Опыт применения ВПЧ – тестирования для раннего выявления предрака шейки матки в дерматовенерологической службе / Д.А. Куевда, О.Б. Трофимова, **Н.В. Большенко** // Тезисы научных работ X Всероссийского съезда дерматовенерологов.- 2008.- С.67-68.
6. Куевда Д.А. Распространенность папилломавирусной инфекции высокого канцерогенного риска и ассоциированной с вирусом папилломы человека онкологической патологии среди пациенток дерматовенерологического профиля / Д.А.

- Куевда, О.Б. Трофимова, **Н.В. Большенко** и др. // Инфекционные болезни. - 2009. - т.7.- №4. - С.28-32.
7. Трофимова О.Б. Сравнение уровня экспрессии транскриптов генов E 6/7 и E4 ВПЧ в клетках цервикального эпителия при отсутствии или наличии дисплазии различной степени тяжести / О.Б. Трофимова, Д.А. Куевда, **Н.В. Большенко** // Сборник трудов «Молекулярная диагностика». - 2010. - т. III.- С.392-396.
  8. Трофимова О.Б. Исследование ВПЧ в парах половых партнеров / О.Б. Трофимова, Д.А. Куевда, **Н.В. Большенко** //Сб.трудов «Молекулярная диагностика». - 2010.- т.III.- С.396-400.
  9. Большенко Н.В. Результаты скрининга на папилломавирусную инфекцию в Московской области / Н.В. Большенко, М.Р. Рахматулина, В.Я. Кицак // Тезисы научных работ V Всероссийского конгресса дерматовенерологов и косметологов.- 2013.- С.12.
  10. **Большенко Н.В.** Частота выявления генотипов вирусов папилломы человека в парах половых партнеров / Н.В. Большенко, М.Р. Рахматулина, В.Я. Кицак и др. // Тезисы научных работ V Всероссийского конгресса дерматовенерологов и косметологов. - 2013. - С.12-13.
  11. Рахматулина М.Р. Результаты генотипирования вируса папилломы человека и цитологического исследования слизистой оболочки шейки матки у пациенток с папилломавирусной инфекцией / М.Р. Рахматулина, В.Я. Кицак, **Н.В. Большенко** и др.// Тезисы научных работ V Всероссийского конгресса дерматовенерологов и косметологов.-2013. - С.45-46.
  12. Рахматулина М.Р. Современные методы профилактики развития онкологических заболеваний шейки матки у больных папилломавирусной инфекцией / М.Р. Рахматулина, В.Я. Кицак, **Н.В. Большенко** // Вестник дерматологии и венерологии. - 2013.- №6.- С.40-48.
  13. Рахматулина М.Р. Половозрастная, социальная характеристики и клинические особенности папилломавирусной инфекции у пациентов медицинских организаций дерматовенерологического профиля Московской области / М.Р. Рахматулина, **Н.В. Большенко** // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. - 2014. - №29.- VIII-IX. - С.28-33.
  14. Рахматулина М.Р. Особенности клинического течения папилломавирусной инфекции в зависимости от генотипа и количественных показателей вирусов папилломы человека высокого онкогенного риска / М.Р. Рахматулина, **Н.В. Большенко**, Д.А. Куевда // Вестник дерматологии и венерологии. - 2014. - №3. - С.95-105.

### Список сокращений

**ВПЧ** – вирус папилломы человека

**ПВИ** – папилломавирусная инфекция

**ПЦР** – полимеразная цепная реакция

**ДНК** – дезоксирибонуклеиновая кислота

**ASC-US** – atypical squamous cell undertermined significance (атипические клетки плоского эпителия неопределенного значения)

**CIN**–cervical intraepithelial neoplasia (цервикальная интраэпителиальная неоплазия)

**L-SIL** – low grade squamous intraepithelial lesion (плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени тяжести)

**H-SIL** – high grade squamous intraepithelial lesion (плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени тяжести)

Подписано в печать: 10.11.2014  
Объем: 1,3 п.л.  
Тираж: 100 экз. Заказ № 2035  
Отпечатано в типографии «Реглет»  
119526, г. Москва, Мясницкие Ворота д.1, стр. 3  
(495) 971-22-77; [www.reglet.ru](http://www.reglet.ru)