

**Государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

НА ПРАВАХ РУКОПИСИ

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)

**Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Научный руководитель:

д.м.н., доцент М.Р. Рахматулина

Научный консультант:

д.м.н., профессор Кицак Василий Яковлевич

Москва

2014

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6-16
ГЛАВА 1. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ШЕЙКИ МАТКИ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВИРУСАМИ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА (обзор литературы)	
1.1. Этиология, патогенез и эпидемиологические аспекты папилломавирусной инфекции. Факторы риска инфицирования вирусами папилломы человека и развития патологических процессов шейки матки, ассоциированных с вирусами папилломы человека.....	17-23
1.2. Классификация и клинические варианты течения папилломавирусной инфекции.....	23-27
1.3. Роль вирусов папилломы человека в онкогенезе рака шейки матки. Воспаление, как инициатор онкогенных заболеваний шейки матки, их взаимосвязь с инфекциями, передаваемыми половым путем.....	27-30
1.4. Профилактика развития патологии шейки матки, ассоциированной с вирусами папилломы человека высокого онкогенного риска.....	30-43
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Клиническая характеристика больных	44-46
2.2. Лабораторные методы исследования.....	46-49
2.3. Методы статистической обработки.....	49-50
ГЛАВА 3. ВОЗРАСТНАЯ, ГЕНДЕРНАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ.	

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

- 3.1. Частота выявления папилломавирусной инфекции и особенности ее клинического течения у обследованных пациентов..... 51-54
- 3.2. Возрастная и гендерная характеристика пациентов с папилломавирусной инфекцией..... 54-57
- 3.3. Социальные особенности и особенности сексуального поведения пациентов с папилломавирусной инфекцией..... 58-66
- 3.4. Субъективные и объективные проявления папилломавирусной инфекции у обследованных пациентов..... 66-74

ГЛАВА 4. ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ВИРУСОВ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА И ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАВАЕМЫХ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ, У ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ. КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СОДЕРЖАНИЯ ВИРУСОВ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА ВЫСОКОГО ОНКОГЕННОГО РИСКА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМАХ И ТЕЧЕНИИ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

- 4.1. Частота выявления генотипов вирусов папилломы человека при различных вариантах клинического течения папилломавирусной инфекции 75-85
- 4.2. Количественные показатели содержания вирусов папилломы человека высокого онкогенного риска при различных вариантах клинического течения папилломавирусной инфекции..... 85-93
- 4.3. Выявление генотипов вирусов папилломы человека

высокого онкогенного риска в парах половых партнеров.....	93-100
4.4. Частота выявления инфекций, передаваемых половым путем и условно-патогенных микробных ассоциаций у пациенток с различными вариантами клинического течения папилломавирусной инфекции.....	100-110
ГЛАВА 5. ВЗАИМОСВЯЗЬ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ШЕЙКИ МАТКИ С КОЛИЧЕСТВЕННЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ВИРУСОВ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА ВЫСОКОГО ОНКОГЕННОГО РИСКА	
5.1. Цитологические и кольпоскопические особенности поражения слизистой оболочки шейки матки у пациенток с папилломавирусной инфекцией.....	111-120
5.2. Взаимосвязь количественных показателей содержания вирусов папилломы человека высокого онкогенного риска и цитологических особенностей поражения шейки матки у пациенток с папилломавирусной инфекцией.....	120-121
5.3. Критерии прогнозирования риска развития патологических процессов шейки матки, ассоциированных с вирусами папилломы человека высокого онкогенного риска	121-122
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	123-135
ВЫВОДЫ.....	136-137
Практические рекомендации.....	138-139
Список литературы.....	140-171

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИППП – инфекции, передаваемые половым путем

ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ВПЧ – вирус папилломы человека

ВПГ – вирус простого герпеса

ЗТ – зона трансформации

ПВИ – папилломавирусная инфекция

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПИФ – прямая иммунофлуоресценция

ИФА – иммуноферментный анализ

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

МПЭ – многослойный плоский эпителий

РНК – рибонуклеиновая кислота

РШМ – рак шейки матки

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)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) урогенитального тракта широко распространена у лиц репродуктивного возраста. Официальная регистрация манифестных проявлений ПВИ начата с 1993 года согласно Приказу Минздрава Российской Федерации №286 от 07.12.1993 г., а также регламентирована приказом Росстата №520 от 29.12.2011г. По данным официальной государственной статистики Российской Федерации (РФ), показатели заболеваемости аногенитальными бородавками в 2012 году составили 26,0 на 100 тысяч населения. Однако этот показатель не отражает истинные масштабы инфицированности населения вирусами папилломы человека (ВПЧ), так как не регистрируются субклинические и латентные формы инфекции (Кузнецова Ю.Н., Евстигнеева Н.П. и соавторы, 2009; Соловьев А.М., 2011; Рахматулина М.Р., 2012).

Наиболее частым клиническим проявлением ПВИ урогенитального тракта являются аногенитальные бородавки (МКБ-10, раздел А63.0) – экзофитные и эндофитные разрастания на коже и слизистых оболочках наружных половых органов, уретры, влагалища, шейки матки, перианальной области. У пациентов с клиническими проявлениями ПВИ выявляются вирусы папилломы человека 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, а так же кожи и гортани (Киселёв В.И., 2004; Кубанов А.А., 2005; Кладова А.Ю., Куевда Д.А. и соавторы, 2006; Bekkers R. et al, 2006; Brown R.E., Breugelmans J.G. et al., 2006; Parkin D.M., Bray F., 2006; Hampl M., Deckers-Figiel S. et al., 2008; Аполихина И.А., Денисова Е.Д., 2009; Zur Hausen H., 1976; 2009; Хрянин А.А. и соавторы, 2009; Баграмова Г.Э., Гуреева М.А., Хлебникова А.Н., 2012).

Согласно данным Центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии ФГБУ «МНИОИ имени П.А. Герцена» Минздрава России, в 2012 году онкологические заболевания репродуктивной системы у женщин занимали 1 место в общей структуре онкологической патологии (38%) и 2 место в структуре смертности от онкологических заболеваний (32,45%). За последние 10 лет число впервые установленных диагнозов злокачественных новообразований шейки матки возросло на 26,62%, что является серьезной угрозой репродуктивному здоровью населения (Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., 2014).

С 2005 года в России реализуется национальный проект «Здоровье», одним из направлений которого являются научные исследования в области ранней диагностики онкологической патологии шейки матки. В соответствии с проектом Концепции развития здравоохранения до 2020 года запланировано совершенствование системы оказания медицинской помощи больным с онкологическими заболеваниями в учреждениях первичного амбулаторно-поликлинического звена и стационарах, в том числе внедрение тотального скрининга для выявления онкологических заболеваний. В результате проведения мероприятий по профилактике, ранней диагностике, обеспечению качества лечения и реабилитации онкологических больных планируется добиться снижения смертности от злокачественных новообразований на 15%.

Одним из методов профилактики онкологических заболеваний шейки матки является их ранняя диагностика путем проведения цитологического скрининга. По данным зарубежных исследователей, за последние 50 лет проведение обследования женщин с целью выявления атипичных клеток с использованием цитологического метода Папаниколау (Пап-мазок) на три четверти уменьшило заболеваемость раком шейки матки (Franco E. et al., 2007). Однако даже в развитых европейских странах до 20% случаев рака шейки матки (РШМ) остаются не диагностированными из-за ограниченной чувствительности метода Пап-скрининга (Cuzick J., Clavel C. et al., 2006). По

данным зарубежных авторов, развитие инвазивного рака шейки матки при нормальном цитологическом результате Пап-теста выявляли у 24-32% женщин (Andrea B., Kemetly L. et al., 2008).

Кроме того, в большинстве медицинских организаций дерматовенерологического профиля не проводится цитологическое исследование соскобов слизистой оболочки шейки матки даже в случае выявления вирусов папилломы высокого онкогенного риска.

На современном этапе одним из наиболее эффективных направлений профилактики инфекционных заболеваний является разработка методов прогнозирования течения и осложнений патологического процесса, позволяющих оценить вероятность их возникновения и предупредить развитие. В исследованиях последних лет продемонстрировано, что определение вирусов папилломы человека методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) обладает большей чувствительностью по сравнению с цитологическим исследованием при прогнозировании онкопатологии шейки матки (Cuzick J. et al., 2006; 2008; Dillner J. et al., 2008; Kitchener H.C. et al., 2009; Rijkaart D.C. et al., 2012; Ronco G. et al., 2012; 2013; Pileggi C. et al., 2013). Лица с положительным результатом тестирования на вирусы папилломы человека рассматриваются, как имеющие потенциальный риск развития онкологической патологии (Трофимова О.Б., 2007). Введение количественного метода выявления ВПЧ помогает повысить качество диагностики уже на первых этапах скрининга и, кроме того, позволяет прогнозировать течение инфекции (Snijders P. 2006; Куевда Д.А., 2007; 2009; Семенов Д.М. и соавторы, 2008; Абрамовских О.С. и соавторы, 2010; Горелова Е.В. и соавторы, 2011). Во многих зарубежных странах совместное применение количественного теста для идентификации ВПЧ и цитологического ПАП-теста позволило повысить частоту выявления онкологической патологии шейки матки и удлинить интервалы между обследованиями до 5-7 лет (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 папилломавирусной инфекции, в том числе патологических процессов шейки матки, ассоциированных с вирусами папилломы человека высокого онкогенного риска, 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 вирусами папиломы человека, 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 папилломавирусной инфекции (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 вирусами папиломы человека 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 вирусами папиломы человека высокого онкогенного риска с количественными показателями их содержания и особенностями клинического течения папилломавирусной инфекции:

- инфицирование двумя и более генотипами вирусов папиломы человека высокого онкогенного риска ассоциировалось с манифестными формами (60,8%; $p < 0,001$) и персистирующим течением папилломавирусной инфекции (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 папилломавирусной инфекции ($5,59\pm 1,63$ 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 вирусов папилломы человека ($5,22\pm 0,93$ 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 вирусами папилломы человека, наблюдается преобладание манифестных форм папилломавирусной инфекции 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 вирусов папилломы человека, субклинические / латентные формы и транзитное течение инфекционного процесса – с инфицированием одним генотипом вируса папилломы человека 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 вирусов папилломы человека 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 вирусов папилломы человека 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 - эпидемиология и статистика дерматозов и инфекций, передаваемых половым путем, в меняющихся условиях жизни. Особенности кожных и венерических болезней в разных регионах РФ. Особенности дерматозов у детей, подростков и взрослых. Организация борьбы с заразными кожными болезнями и инфекциями, передающимися половым путем; п. 3. - современные клинические проявления кожных и венерических болезней, их роль в комплексной диагностике. Выявление связи поражений кожи с заболеваниями других органов и систем. Клинико-лабораторные параллели при кожных и венерических болезнях. Совершенствование диагностики

дерматозов с использованием клинических, лабораторных, функциональных и других методов исследования. Дифференциальный диагноз дерматозов и инфекций, передаваемых половым путем; п.5 - совершенствование методов первичной и вторичной профилактики дерматозов и инфекций, передаваемых половым путем. Диспансерные методы работы с кожными и венерическими больными.

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.

ГЛАВА 1

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ШЕЙКИ МАТКИ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВИРУСАМИ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА (обзор литературы)

1.1 Этиология, патогенез и эпидемиологические аспекты папилломавирусной инфекции. Факторы риска инфицирования вирусами папилломы человека и развития патологических процессов шейки матки, ассоциированных с вирусами папилломы человека

Этиологическим агентом папилломавирусной инфекции является вирус папилломы человека (от лат. *papilla* – пузырь и греч. *oma* – опухоль). Согласно таксономической классификации, до 2002 г. папилломавирусы входили в семейство *Papovaviridae*, а затем были выделены в отдельное семейство *Papillomaviridae*, состоящее в настоящее время из 16 родов, представители 5 из которых патогенны для человека (Манькин А.А., 2008) (табл. 1).

ВПЧ имеет диаметр до 55 нм, сферическую форму в виде двадцатигранника – икосаэдра, состоящего из 72 капсомеров, и не имеет внешней оболочки.

Геном ВПЧ представляет собой кольцевую двухнитевую ДНК, содержащую до 8000 пар нуклеотидов. Одна нить ДНК содержит 8 рамок считывания, кодирующих ранние неструктурные (E6, E7, E1, E2, E4, E5) и поздние структурные (L1, L2) белки, а так же регуляторный участок генома (URR – upstream regulatory region), в котором содержатся сайты связывания для рецепторов прогестерона и глюкокортикостероидных гормонов, усиливающих процесс транскрипции в 2–3 раза. Вторая нить ДНК является некодирующей (Минкина О.В., 2007; Stanley M.A. 2007; Климов Е.А., 2010).

Таксономическая структура семейства Papillomaviridae

Род	Видовая группа	Вирус
Alphapapillomavirus (инфицирует оральный и урогенитальный эпителий людей и приматов)	Human papillomavirus 2	HPV 2,27,57
	Human papillomavirus 6	HPV 6,11,13,44,74,PCPV 1,1C
	Human papillomavirus 7	HPV 7,40, 43, cand91
	Human papillomavirus 10	HPV 3,10,28,29,77,78,94
	Human papillomavirus 16	HPV 16,31,33,35,52,58,67
	Human papillomavirus 18	HPV 18,39,45,59,68,70, cand85
	Human papillomavirus 26	HPV 26,51,69,82
	Human papillomavirus 32	HPV 32,42
	Human papillomavirus 34	HPV 34,73
	Human papillomavirus 53	HPV 30,53,56,66
	Human papillomavirus 54	HPV 54
	Human papillomavirus 61	HPV 61,72,81,83,84, cand62, cand86, cand87, cand89
	Human papillomavirus 71	HPV 71
	Human papillomavirus- cand90	HPV-cand90
Rhesus monkey papillomavirus 1	RhPV 1	
Betapapillomavirus (инфицирует клетки кожи человека)	Human papillomavirus 5	HPV 5,8,12,14,19,20,21,24,25, 36,47
	Human papillomavirus 9	HPV 9,15,17,22,23,37,38,80
	Human papillomavirus 49	HPV 49,75,76
	Human papillomavirus- cand92	HPV-cand92
	Human papillomavirus- cand96	HPV-cand96
Gammapapilloma virus (инфицирует клетки кожи человека)	Human papillomavirus 4	HPV 4,65,95
	Human papillomavirus 48	HPV 48
	Human papillomavirus 50	HPV 50
	Human papillomavirus 60	HPV 60
	Human papillomavirus 88	HPV 88
Mupapillomavirus (инфицирует клетки кожи человека)	Human papillomavirus 1	HPV 1
	Human papillomavirus 63	HPV 63
Nupapillomavirus (вызывает доброкачественные и злокачественные новообразования)	Human papillomavirus 41	HPV 41

Рамки считывания генома вируса разделены на участки: ранний E (early) и поздний L (late) фрагменты. Ранний фрагмент включает гены E1 и E2, отвечающие за вирусную репликацию, ген E4, который кодирует белок, участвующий в процессе созревания вирусных частиц. ВПЧ высокой степени онкогенного риска кодируют синтез белков E5, E6 и E7, которые инициируют процесс злокачественной трансформации клеток. Поздний фрагмент генома состоит из генов L1 и L2, кодирующих структурные белки вирусного капсида (Маныкин А.А., 2008; Климов Е.А., 2010).

В процессе инфицирования вирус папилломы человека поражает эпителиальные клетки, чаще базального слоя. Инфицированию способствует наличие микротравм и воспалительных процессов кожи и слизистых оболочек, приводящих к снижению местного иммунитета. Наиболее восприимчива к внедрению вирусов слизистая оболочка в зоне трансформации шейки матки – месте перехода многослойного плоского эпителия в цилиндрический эпителий (Стерн П.Л. 2011; Костючек И.Н., Миненкова О.А., 2012).

В клетках базального слоя вирус может находиться длительное время в латентном состоянии. При наличии благоприятных факторов начинается процесс репликации вирусов папилломы человека в эпителиальной ткани, что приводит к нарушению дифференцировки клеток и формированию морфологически измененных тканей. По мере дифференцировки эпителиальных клеток осуществляется транскрипция поздних генов, синтез капсидных белков, сборка вирионов, разрушение клеточного ядра и лизис инфицированной клетки, завершающийся освобождением дочерних частиц вируса (Маныкин А.А., 2008).

Процесс канцерогенеза характеризуется определенной последовательностью изменений в клетках эпителия шейки матки. Рак шейки матки возникает на фоне предшествующих диспластических нарушений, развивается поэтапно, от легкой дисплазии до инвазивного рака (Дамиров М.М., 2011; Костючек И.Н., Миненкова О.А., 2012).

По определению ВОЗ, дисплазия – это патологический процесс, при котором в эпителиальном слое возникают клетки с различной степенью атипии и измененной способностью к дифференцировке. В 1967 году R.M. Richart предложил термин *cervical intraepithelial neoplasia* – CIN для гистологических исследований, а в 1975 году на II Международном конгрессе по патологии шейки матки и кольпоскопии термин CIN был утвержден вместо термина «дисплазия» (Дамиров М.М., 2013).

Согласно современным эпидемиологическим исследованиям, пик распространенности ПВИ у женщин наблюдается в возрасте 18–24 лет, при этом частота выявления ПВИ у женщин в возрасте до 24 лет в 2 раза выше, чем у женщин в возрасте старше 35 лет (Роговская С.И., Шипулина О.Ю. и соавторы, 2012). ДНК ВПЧ определяется у 3–10% здоровых женщин, у 50–80% больных аногенитальными бородавками, у 12–35% женщин с доброкачественными поражениями слизистой оболочки шейки матки, у 19–90% лиц с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями (ЦИН), у 58–89% больных внутриэпителиальными карциномами, преимущественно на ранних стадиях развития (Burchell A.N. et al., 2006, Аполихина И.А., 2009; Bosch F.X. et al., 2010). Частота выявляемости ДНК ВПЧ у женщин в мире вариабельна в зависимости от региона и составляет до 22% – в Африке, до 20% – в Южной Америке, до 11% – в Северной Америке, до 8% – в Европе, до 8% – в Азии (De Sanjose S., Diaz M. et al., 2007).

Риск заражения ВПЧ сексуально-активных лиц в течение жизни составляет 20–60% (Garbe E., Schink T. et al., 2010; Краснопольский В.И., 2010). По данным зарубежных исследователей, в течение 2–3 лет после сексуального дебюта 50–80% женщин являются инфицированными ВПЧ (Brown D., Shew M. et al., 2005; Smith J., Lindsay L. et al. 2007; Moscicki A.V., 2007). По данным ВОЗ (2012), у большинства больных папилломавирусной инфекцией происходит элиминация ВПЧ без лечения и без клинических симптомов, около 10% пациентов имеют клинические проявления, в том числе рак шейки матки.

В настоящее время отмечается увеличение уровня заболеваемости раком шейки матки у пациенток моложе 30 лет (Peto J., 2004; Кулаков В.И., Манухин И.Б., Савельева Г.М., 2007; Серов В.Н., Кира Е.Ф., 2008; Amant F. et al., 2009).

Вирусы папилломы человека 16 и 18 генотипов вызывают до 70% случаев рака шейки матки, при этом 16 генотип ВПЧ выявляется в 2 раза чаще, чем 18 генотип ВПЧ (DiMaio D., Liao J.B., 2006).

Использование презерватива при всех видах сексуальных контактов позволяет избежать инфицирования папилломавирусами в 70% случаев (Smith J., Lindsay L. et al., 2004; Winer R.L. et al., 2005). Инфицирование полового партнера возможно даже при использовании средств барьерной контрацепции, так как вирус способен локализоваться на незащищенных презервативом местах: мошонке, вульве, перианальной области (Стовбун С.В. и соавторы, 2011; Файзуллина Е.В. и соавторы, 2012). По данным Wang Y.B., Nan T. и соавторов (2010), у пациентов с аногенитальными бородавками выявляют до 32–55% положительных результатов на ВПЧ при исследовании фолликулов лобковых волос, а при отсутствии клинических проявлений – до 17–21% (Wang Y.B., Nan T. et al., 2010). Не исключается и контактно-бытовой путь заражения ВПЧ (Хрянин А.А., 2009; Мальцева Л.И., Фаррахова Л.Н. и соавторы, 2012).

Риск перинатальной передачи ВПЧ оценивается как низкий, несмотря на то, что его обнаруживают в амниотической жидкости (Аполихина И.А., 2009). Вирус папилломы человека может передаваться трансплацентарно (от матери ребенку через плаценту во время беременности) и интранатально (во время родов, в том числе при разрешении родов кесаревым сечением) (Smith E.M., Retchie J.M. et al., 2004; Woida Ch., Huber A. et al., 2005; Medeiros L.R., Ethur A.B. et al., 2005; Гомберг М.А., Соловьев А.М., 2009; Галицкая М.Г., 2009).

Вертикальная передача ВПЧ может приводить к развитию у детей ювенильного респираторного папилломатоза (Вергейчик Г.И., 2010).

Заболевание характеризуется рецидивирующим течением, ростом в гортани и трахее множественных папиллом, требующих неоднократных деструктивных воздействий, включая хирургические вмешательства (Herrero R., Castellsague X. Et al., 2003; Овчинников Ю.М., Киселев В.И., 2007).

Согласно результатам современных исследований, факторами риска инфицирования ВПЧ и развития РШМ являются:

1. Раннее начало половой жизни, так как в возрасте 14–18 лет биологически незрелый эпителий шейки матки более чувствителен к действию канцерогенных агентов (Donovan B., Franklin N., Guy R. et al. , 2010; Краснопольский В.И., Логутова Л.С. и др., 2010; Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., 2012).
2. Большое количество (4 и более) половых партнеров в течение жизни (Серов В.Н., Твердикова М.А., Тютюнник В.Л. , 2010; Соколова Т.М., Фоляк Е.В., 2011; Мальцева Л.И., Фаррахова Л.Н. и соавторы, 2012). По данным Critchlow C.W., Koutsky L.A. (1995), частота инфицирования ВПЧ прямо пропорциональна числу половых партнеров: при наличии одного полового партнера ВПЧ выявляется у 17-21% женщин, а при наличии 5 и более партнеров – у 69-83% женщин.
3. Иммунодефицитные состояния, особенно ВИЧ–индуцированный иммунодефицит (Ian H. Frazer, 2006), а так же терапевтически индуцированная иммуносупрессия у пациентов при трансплантации органов (Bosch F.X., Silvia de Sanjose, Xavier Castallsague, 2011).
4. Сопутствующие инфекции, особенно вызванные вирусами простого герпеса 2 типа, цитомегаловирусом, хламидиями, микоплазмами (Шевченко Е.А., Успенская О.А. , 2009; Подзолкова Н.М., Созаева Л.Г., Осадчев В.Б., 2009). По данным Шипулиной О.Ю., Шаргородской и соавторов (2012), у женщин, инфицированных ИППП, в 2 раза чаще выявляли ВПЧ по сравнению с женщинами, не имеющими ИППП.
5. Заболевания шейки матки (эрозии, эктопии, полипы цервикального канала, лейкоплакия, эритроплакия, эндометриоз) (Роговская С.И., 2009).

6. Длительное использование оральных и инъекционных контрацептивов, увеличивающих экспрессию генов ВПЧ в эпителиоцитах шейки матки за счет воздействия на гормоночувствительные элементы в вирусном геноме (Краснопольский В.И., Логутова Л.С. и соавторы, 2010; Bosch F.X., Silvia de Sanjose, Xavier Castallsague, 2011).
7. Гиперпролактинемия, как фактор, стимулирующий клеточную пролиферацию (Сафронникова Н.Р., Мерабишвили В.М., 2008).
8. Роды в молодом возрасте (ранее 16 лет), травмы во время родов, аборт, введения внутриматочных спиралей, в связи с которыми нарушается иннервация, рецепция и трофика тканей в области шейки матки (Святенко Т.В., Николайчук М.А., 2009; Козаченко А.В., 2012).
9. Половые контакты с мужчинами и женщинами, имеющими клинические проявления ПВИ или положительные результаты на наличие ВПЧ высокого онкогенного риска (Рюмин Д.В., Шашлова Т.А., 2010).
10. Наследственная предрасположенность к онкологическим заболеваниям репродуктивной системы (Акуленко Л.В., 2012; Старинский В.В., Александрова Л.М., 2013).
11. Табакокурение, так как продукты горения сигарет концентрируются на слизистых оболочках, в том числе шейки матки, приводя к подавлению иммунной активности клеток Лангерганса (Гурцевич В.Э., 2006; Старинский В.В., Александрова Л.М., 2013).

1.2 Классификация и клинические варианты течения папилломавирусной инфекции

ВПЧ относится к высококонтагиозным мукозотропным и дерматотропным вирусам, передаваемым от человека к человеку при оральном, генитальном и анальном половых контактах, а так же контактно – бытовым и вертикальным путями. ВПЧ обнаруживают не только на коже (Feltkamp M.C., Broer R. et al., 2003), слизистых оболочках аногенитальной области – в соскобах и отделяемом шейки матки, уретры, влагалища,

анальной области (Кицак В.Я., 2009; Липова Е.В., Просяникова Н.В., 2013), но и на слизистой оболочке полости рта (Ritchie J.M., Smith E.M. et al., 2003), конъюнктивы, небных миндалинах (Mellin H. et al., 2003), в пищеводе (Zhou X.B., Guo M. et al., 2003), бронхах, мочевом пузыре (Lacey J.V., Swanson C.A. et al., 2003) и других органах и системах (Аполихина И.А., 2009).

На сегодняшний день идентифицировано более 200 генотипов вирусов папилломы человека, из них около 45 генотипов могут инфицировать уrogenитальный тракт (Workowski K.A., Berman S. 2010; Fairley C.K., Donovan B., 2010). По классификации Lorincz I. 1992 года, из 21 генотипа ВПЧ, идентифицированных в то время, к ВПЧ высокого онкогенного риска относили 4 генотипа (16, 18, 45, 56), к ВПЧ среднего онкогенного риска – 9 генотипов (30, 31, 33, 35, 39, 51, 52, 58, 66) и к ВПЧ низкого онкогенного риска – 8 генотипов (6, 11, 42, 43, 44, 53, 54, 55). В настоящее время к вирусам высокого онкогенного риска отнесены 15 генотипов (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82), к вирусам возможно высокого онкогенного риска-3 генотипа (26, 53, 66) и к вирусам низкого онкогенного риска – 12 генотипов (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 и CP 6 108) (Прилепская В.Н., Бебнева Т.Н., 2012). По мнению ученых, до 82% случаев рака шейки матки вызывают 5 генотипов ВПЧ (16, 18, 31, 33, 45), которые относят к наиболее онкогенным (Raavonen J., Naud P., Salmeron J. et al., 2009; Комарова Е.В. и др., 2010; Костючек И.Н. Миненкова О.А., 2012; Роговская С.И., Шипулина О.Ю., Минкина Г.Н. и соавторы 2012).

Вирусы папилломы человека обладают тканевой специфичностью – способностью определенных типов ВПЧ поражать свойственную для их локализации ткань. На основе этого свойства, в результате масштабных скрининговых исследований De Villiers E.M. предложил следующую классификацию (табл. 2).

Классификация ВПЧ по локализации на коже и слизистых оболочках

Генотипы ВПЧ, обнаруженные при различных поражениях кожи и слизистых оболочек (Villiers E.M., 1989)	
Клинические проявления	генотипы ВПЧ
Кожные поражения	
Подошвенные бородавки	1,2,4
Обычные бородавки	2, 4, 26, 27, 29, 57
Плоские бородавки	3, 10, 28, 49
Бородавки Бютчера	7
Бородавочная эпидермодисплазия	5, 8, 9, 10, 12, 15, 19, 36
Небородавочные кожные поражения	37, 38
Поражения слизистых гениталий	
Condylomata accuminata	6, 11, 42-44, 54
Некондилломатозные поражения	6, 11, 16, 18, 30, 31, 33, 34, 35, 39, 40, 42, 43, 51, 52, 55, 56, 57-59, 61, 64, 67-70
Карцинома	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 54, 56, 66, 68
Экстрагенитальные поражение слизистых оболочек	
Папиллома гортани	6, 11, 30
Карцинома шеи, языка	2, 6, 11, 16, 18, 30

Наиболее частым проявлением ПВИ являются аногенитальные бородавки – экзофитные разрастания на внутренних и наружных половых органах, промежности, перианальной области (Роговская С.И., 2009; Радзинский В.Е., 2010) в виде остроконечных кондилом, папулезных бородавок, пятнистых поражений, а так же «гигантской кондиломы» (Bushke-Loewenstein), сопровождающейся агрессивным ростом в глубокие слои кожи и слизистых оболочек (Кузнецова Ю.Н., 2009; Соловьев А.М., 2011).

Наиболее частой локализацией кондилом у женщин являются малые и большие половые губы, задняя спайка, клитор, наружное отверстие уретры,

промежность, перианальная область, преддверие, стенки влагалища, девственная плева, эктоцервикс. У мужчин чаще поражаются: головка полового члена, венечная борозда, уздечка, внутренний листок крайней плоти, наружное отверстие уретры, реже – тело полового члена (Кузнецова Ю.Н., Евстигнеева Ю.Н., 2009).

Папилломавирусная инфекция может протекать в клинической, субклинической и латентной формах:

- клиническая форма проявляется остроконечными, плоскими или эндофитными кондиломами генитальной и экстрагенитальной локализации;
- субклиническая форма, не сопровождается визуальными симптомами, выявляется при кольпоскопическом, цитологическом исследованиях, а так же гистологическом исследовании биопсированной ткани;
- латентная форма определяется только с помощью молекулярно-биологических методов исследования: ПЦР с типоспецифическими праймерами, сигнальным амплификационным методом Digene Hybrid Capture System II (Роговская С.И., 2008; Patti E. Gravitt et al., 2008).

Выделяют два варианта течения папилломавирусной инфекции:

- транзитное (выявление ВПЧ в течение непродолжительного периода, в среднем 3–6 месяцев, с последующей элиминацией вируса и отрицательными результатами исследования методом ПЦР);
- персистирующее (трехкратное и более выявление ВПЧ молекулярно-биологическими методами в течении продолжительного времени - более 18 месяцев, при взятии материала с интервалом 3-6 месяцев, независимо от смены полового партнера (Евстигнеева Н.П., 2006).

Варианты течения папилломавирусной инфекции могут быть связаны с генетической и фенотипической неоднородностью популяции по признаку резистентности к вирусам папилломы человека. У лиц с генами HLA DQW3 сцеплены «слабые» гены иммунного ответа на вирусы папилломы человека, что способствует хронизации инфекции, а у лиц с другими типами HLA,

с генами которых сцеплены «сильные» гены иммунного ответа, развивается транзиторная инфекция, этим так же можно объяснить отсутствие инфекции у части половых партнеров в дискондартных парах (Кицак В.Я., 2009).

В большинстве случаев элиминация вируса папилломы человека у молодых женщин наступает в течение 12 месяцев. Персистенция вируса папилломы человека в эпителиоцитах шейки матки более длительное время наблюдается у 40% женщин (Kjaer S.K. et al., 2002; Прилепская В.Н., Костава М.Н., 2009; Серов В.Н., 2010).

Факторами риска персистенции ВПЧ являются нарушения клеточного иммунитета, интерферонового и цитокинового статуса, сопутствующие урогенитальным инфекциям (герпетической, цитомегаловирусной, хламидийной, уреамикоплазменной, кандидозу, бактериальный вагинозу), ВИЧ, хроническим соматическим заболеваниям (эндометриозу, сахарному диабету, онкогематологическим процессам), смешанной вирусно-бактериальной инфекции (Кицак В.Я., 2009; Серов В.Н., 2010), а так же повторные заражения генотипами вирусов папилломы человека высокого онкогенного риска и увеличение возраста пациенток (Хрянин А.А., 2009).

1.3 Роль вирусов папилломы человека в онкогенезе рака шейки матки.

Воспаление, как инициатор онкогенных заболеваний шейки матки, их взаимосвязь с инфекциями, передаваемыми половым путем

В настоящее время связь между ВПЧ высокого онкогенного риска и интраэпителиальными поражениями шейки матки, а так же их прогрессией до инвазивного цервикального рака доказана выдающимся немецким учёным Харальд Цур Хаузенем, который не только идентифицировал вирус, вызывающий у человека образование папиллом, но и обнаружил, что этот вирус может привести к развитию рака шейки матки. В 1983 году ему удалось определить ДНК вируса в биопсийном материале, полученном от пациенток с раком шейки матки, а в 1984 году руководимая им научная

группа клонировала ДНК ВПЧ 16 и 18 генотипов (Шварц Г.Я., Прилепская В.Н., 2011). Вирус папилломы человека был обнаружен у 99,7% женщин с подтвержденным диагнозом рака шейки матки. Хаузен также показал, что при раке чаще выявляются ВПЧ 16 и 18 генотипов, в то время как доброкачественные новообразования ассоциированы с ВПЧ 6 и 11 генотипами.

В настоящее время установлена роль ВПЧ не только в развитии предрака и рака шейки матки, но и онкологической патологии влагалища (65–90%) и рака анального отдела (более 80%). При этом в 35–60% случаев наблюдается сочетание вульварной (VIN) и цервикальной (CIN) интраэпителиальной неоплазии (De Vuyst Н., 2009; Чулкова О.В., 2012; Бахидзе Е.В., 2012).

Слизистая оболочка цервикального канала шейки матки является пограничным барьером между верхним отделом генитального тракта и внешней средой и постоянно подвергается воздействию повреждающих факторов, среди которых наиболее агрессивное воздействие оказывают инфекции, передаваемые половым путем (ИППП) (Долгушина В.Ф., 2011).

ИППП могут являться иницирующими кофакторами, имеющими значение в патогенезе онкопатологии шейки матки, так как не все случаи инфицирования ВПЧ онкогенных типов заканчиваются развитием РШМ. Они либо индуцируют подавление иммунитета, что приводит к активации других опухолеродных вирусов, либо предотвращают апоптоз и допускают последующую пролиферацию поврежденных клеток (Киселев В.И., Дмитриев Г.А., 2000; Castle P.E. Hiller S.L. et al., 2001; Realacci M., 2006; Минкина О.В., 2007; Дмитриев Г.А., Глазко И.И., 2007; Файзуллина Е.В., Фризин Д.В., Бунакова Л.К., 2012). Ассоциация ВПЧ с ВПГ-2 и ЦМВ создают условия для высокого риска развития инвазивного цервикального рака (Bosch F. X., Lorinez A., et al., 2002; Daxnerova Z. , 2003; Bollman R. 2003; Козлова В. И., Пухнер А.Ф., 2003; Bosch F. X., 2004). Некоторые зарубежные авторы связывают инфицирование *Neisseria gonorrhoeae* и

Trichomonas vaginalis с повышением риска неопластических изменений области вульвы, особенно при хронических кольпитах, а *Chlamydia trachomatis* – с изменением тканей в области шейки матки (Deluca G.D., 2006; Kwasnievska A., 2006). Кандидозная инфекция в 20–60% случаев является фоновым процессом при раке вульвы (Fischer G., Brodford J., 2007; Батыршина С.В. и соавторы, 2012).

О взаимосвязи воспалительного процесса с малигнизацией более 150 лет назад предполагали Венцель (1815), Бургава (1668 – 1738), Ван – Свитен (1700 – 1772). Великий немецкий патолог Вирхов (1863) в своей «Теории раздражения» говорил о том, что опухоль возникает в месте длительного раздражения, то есть в очаге хронического воспалительного процесса, ведущего к ускоренной пролиферации, как факторе развития рака (Balkwill F., Mantovani A., 2001). Воспаление считается одним из пусковых механизмов в развитии РШМ, так как любая длительно существующая цервикальная инфекция, нарушает процессы пролиферации и апоптоза в тканях. Ведущая роль в этом принадлежит ВПЧ (Сидорова И.С., Леваков С.А., 2006; Бойко И.В. и соавторы, 2008; Пальцев М.А., Киселев В.И. соавторы, 2009; Alvarez S.E. et al., 2010), которые обнаруживают при хроническом цервиците у 45% больных, у 19% больных регистрируют персистирующее течение, а у 20% - предраковый процесс (Долгушина В.Ф., Ахматова А.Н. и др., 2010).

Хронический воспалительный процесс, вызванный микробными ассоциациями, нарушает работу иммунной системы, в результате чего снижается уровень интерферонов, функциональная активность нейтрофилов, происходит угнетение функций естественных киллеров (Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р., Анкирская А.С. и соавторы, 2009; Перламутров Ю.Н., Чернова Н.И., 2010; Летяева О.И., Гизингер О.А., и соавторы, 2011; Файзуллина Е.В. и соавторы, 2012).

Результат лечения папилломавирусной инфекции во многом зависит от состояния иммунного статуса пациента, при этом достичь полной

элиминации ВПЧ удается не всегда, так как отсутствуют медикаментозные средства, влияющие на этиологический агент заболевания (Прилепская В.Н., Костава М.Н., 2009; Долгушина В.Ф., 2009; Елисеева М.Ю., Мынбаев О.А., 2009; Перламутров Ю.Н., Чернова Н.И., 2012). Частота рецидивов клинических проявлений составляет 25–50% и чаще всего обусловлена реактивацией вируса (Кунгуров Н.В. Герасимова Н.М. и соавторы, 2006; Berman B., Ramires C.C., 2006; Park J.Y. et al., 2008; Молочков А.В. и соавторы, 2011). Персистенция ВПЧ сохраняется у 70% лиц, даже при отсутствии клинических проявлений (Вергейчик Г.И., 2012).

1.4 Профилактика развития патологии шейки матки, ассоциированной с вирусами папилломы человека

По мнению экспертов Всемирной Организации Здравоохранения, в настоящее время важен комплексный подход к борьбе с раком шейки матки, включающий меры как первичной, так и вторичной профилактики (World Health Organization (WHO). Geneva 2006. Accessed 23 July 2009; World Health Organization (WHO), 2011).

Первичная профилактика онкологической патологии шейки матки должна быть направлена на выявление и устранение или ослабление неблагоприятных факторов, влияющих на возникновение злокачественной опухоли, прежде всего путем устранения или минимизации контакта с канцерогеном (Старинский В.В., Александрова Л.М., 2013).

Одним из методов специфической первичной профилактики рака шейки матки является вакцинация против вирусов папилломы человека различных генотипов.

В середине 1980-х годов методом генной инженерии был наработан структурный белок L1 ВПЧ, который путём спонтанной самосборки формирует вирусоподобные частицы (VLP) внешне идентичные ВПЧ. Ввиду того, что VLP не содержат ДНК ВПЧ, инфицирование вирусом не происходит (Прилепская В.Н., Бебенева Т.Н., 2012; Мешкова Р.Я., 2012).

Работа над созданием вакцин велась исследователями разных стран, особенно большой вклад в решение данной проблемы внесли австралийские ученые (McNeil С., 2006). За период с 2007 по 2011 годы в Австралии в результате проведения вакцинации, как метода первичной профилактики РШМ, удалось снизить заболеваемость предраковыми заболеваниями шейки матки на 38% и существенно снизить заболеваемость аногенитальными бородавками у женщин до 30 лет (Donovan В., 2011).

В настоящее время ведутся исследования с целью создания терапевтической вакцины против ВПЧ, которая может стать патогенетическим методом лечения, блокируя цикл репликации вируса папилломы человека в эпителиальных клетках с последующей их элиминацией (Елисеева М.Ю., Мынбаев О.А., 2009). В университете Лейдена (Голландия) продолжается экспериментальное изучение вакцины, созданной для лечения женщин с уже развившимися предраковыми заболеваниями гениталий. В основе новой вакцины лежит применение запатентованной концепции синтетических длинных пептидов (SLP®) при внутриэпителиальной неоплазии вульвы (Vulvar Intraepithelial Neoplasia – VIN) и цервикальной внутриэпителиальной неоплазии (Cervical Intraepithelial Neoplasia – CIN) (Gemma G Kenter et al. , 2010). Но убедительных данных о терапевтическом эффекте данной вакцины пока не получено, хотя есть первые обнадеживающие результаты научных исследований (Bosch F.X. et al., 2012).

Однако в научных публикациях можно встретить не только положительные отзывы о вакцинации, но и опасения, основанные на реальных фактах небезопасного применения вакцин. Кроме того, вакцины не предохраняют от всех высокоонкогенных ВПЧ, хотя обладают перекрестной эффективностью в отношении некоторых высокоонкогенных генотипов ВПЧ – 31, 33, 45 (Paavonen J., Naud P., Salmeron J. et al., 2009; Харит С.М., 2012). Эффективного снижения заболеваемости злокачественной патологией, ассоциированной с вирусами папилломы человека высокого онкогенного

риска, следует ожидать не ранее, чем через 10 – 20 лет, с учетом проведения широкомасштабной вакцинации (Хрянин А.А., 2009; Липова и соавторы 2012). Это затруднено тем, что в настоящее время иммунизация против ВПЧ не входит в Национальный календарь профилактических прививок, рекомендованных Минздравом России (Роговская С.И., Липова, 2014).

Поэтому, несмотря на все большее распространение вакцинации в РФ и мире, скрининг остается основным методом профилактики рака шейки матки (World Health Organization (WHO). Geneva 2006. Accessed 23 July 2009; Bosch F.X., 2008).

Вторичная профилактика онкологической патологии шейки матки направлена на выявление и устранение предраковых заболеваний и выявление злокачественных опухолей на ранних стадиях процесса (Старинский В.В., Александрова Л.М., 2013). Важную роль при этом играет совершенствование методов диагностики папилломавирусной инфекции, правильная интерпретация результатов обследования и своевременное адекватное лечение (Клинышкова Т.В. и соавт., 2012).

Под скринингом подразумевается набор доступных в применении неинвазивных диагностических методик – тестов, не требующих больших временных и финансовых затрат, при помощи которых возможно регулярно проводить информативные обследования значительных когорт населения, охватывающих не менее 80% популяции, с целью раннего активного выявления и последующего лечения бессимптомно протекающего злокачественного заболевания (Старинский В.В., Александрова Л.М., 2013).

В 1968 г. J.Wilson и G.Junger сформулировали ряд условий выполнения популяционного скрининга:

1. Заболевание, являющееся предметом изучения, должно быть важной проблемой здравоохранения.
2. Должно существовать эффективное лечение выявленного заболевания.
3. Должны иметься возможности для дальнейшей верификации диагноза.

4. Заболевание должно иметь надежно распознаваемую преклиническую фазу.
5. Должен существовать надежный скрининг-тест, регистрирующий эту фазу.
6. Метод обследования должен быть приемлем для популяции.
7. Развитие заболевания от преклинической до клинической фазы должно быть достаточно длительным.
8. Необходима общепринятая стратегия лечения выявленных больных.
9. Затраты на больных, включая уточнение диагноза и лечение, должны быть экономически оправданы в отношении общих затрат национальной службы здравоохранения.

Цитологический скрининг рака шейки матки вполне удовлетворяет вышеперечисленным рекомендациям.

В США цитологический скрининг проводится с 50-х годов XX века, в Японии, Финляндии, Швеции, Исландии – с 60-х годов, в Германии, Бразилии и других странах – с 70-х годов (В.Е. Радзинский, А.В. Соловьева, 2012). Наиболее распространенным методом скрининга является ПАП-тест (PAP – smear test), предложенный Г.Н. Папаниколау (Papancicolaou G.N., 1941;1942). Интерпретация исследования включает 5 классов цитологической картины:

- 1-й класс – атипические клетки отсутствуют;
- 2-й класс – изменение клеточных элементов обусловлено воспалительным процессом;
- 3-й класс – имеются единичные клетки с изменениями соотношения ядра и цитоплазмы, диагноз недостаточно ясен, требует повторения цитологического исследования или необходимо гистологическое исследование биоптированной ткани;
- 4-й класс – обнаруживаются отдельные клетки с признаками злокачественности, а именно с увеличенными ядрами и базофильной цитоплазмой, неравномерным распределением хроматина;

5-й класс – в мазке имеются многочисленные атипические клетки.

С 1988 г. интерпретация цитологических мазков проводится по системе Bethesda, подразделяющей плоскоклеточные интраэпителиальные поражения (squamous intraepithelial lesion – SIL) на две категории: низкой (low) и высокой (high grade) степени. Согласно этой классификации выделяют:

- доброкачественные изменения клеток и реактивные изменения, характерные для цитологической картины в пределах нормы;
- ASC-US (atypical squamous cells of undetermined significance) – клеточные элементы, которые трудно поддаются классификации и именуются как атипические клетки плоского эпителия неопределенного значения;
- L-SIL (Low grade squamous intraepithelial lesion) – плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени тяжести, объединяющие цитологические изменения, указывающие на слабую цервикальную интраэпителиальную неоплазию (CIN I – cervical intraepithelial neoplasia) и ассоциированные с ВПЧ морфологические изменения;
- H-SIL (High grade squamous intraepithelial lesion) высокой степени тяжести: умеренная (CIN II) и тяжелая цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN III), карцинома in situ.
- инвазивный рак (Solomon D., Nayar R., 2004; Минкина Г.Н., Шабалова И.П., 2012).

Необходимо отметить, что для продуктивной папилломавирусной инфекции характерны цитологические признаки: многоядерные клетки, увеличение размера ядер, неровность контура ядер, ядерная гиперхромазия, койлоциты. Существует мнение, что койлоцитоз – неспецифический признак, ассоциированных с ВПЧ инфекционных процессов, и может выявляться при воспалении, вызванном возбудителями других ИППП, атрофических изменениях в менопаузе, плоскоклеточной метаплазии и других процессах. При клеточной атипии насчитывают более 80 цитологических критериев,

наиболее постоянными из которых являются: атипия ядер (многоядерные клетки, увеличение размера ядер, неровность контура ядер, ядерная гиперхромазия), атипия клеток поверхностного слоя, полиморфные клетки, разрозненные атипичные клетки, «луковицы» и «жемчужины», симпласты, множественные митозы, ороговение атипичных клеток, аутофагия в эпителии (Кулаков В.И., Манухин И.Б., Савельева Г.М., 2007; Прилепская В.П., 2008; Титмушш Э., 2009; Подзолкова Н.М., Роговская С.И. и соавторы, 2012).

За последние 50 лет обследование на атипичные клетки с использованием цитологического метода Папаниколау на три четверти уменьшило заболеваемость раком шейки матки в мировом масштабе (Франко Э.Л., 2007). В Исландии, где общенациональные программы охватывали возрастные группы 29–59 лет почти на 100%, за 20 лет смертность от рака шейки матки снизилась на 80%, в Финляндии – на 50%, в Швеции – на 34%. В Дании при охвате 40% населения смертность снизилась на 25%, а в Норвегии, при 5% охвате населения – на 10% (Махсон А.Н., Сдвижков А.М. и соавторы, 2012).

Профессиональное мнение относительно частоты проведения цитологического исследования в последнее время изменилось. Американское общество по борьбе с раком (American Cancer Society) с 1987 года рекомендовало ежегодный осмотр для всех женщин, достигших восемнадцатилетнего возраста, а также и для более молодых женщин, ведущих сексуально активную жизнь. При нормальных показателях трех тестов подряд, по усмотрению врача, интервал между тестами мог быть увеличен приблизительно до двух лет. Европейское общество онкологов (ESMO) в 2010 году рекомендовало начинать цитологический скрининг с 21 года и проводить его с периодичностью один раз в три года до 65 лет. У женщин в возрасте старше 65 лет при наличии трех и более отрицательных результатов рекомендовано прекратить цитологическое исследование. В Великобритании цитологический скрининг рекомендовано проводить один раз в три года у женщин в возрасте 25 – 49 лет и один раз

в пять лет у женщин в возрасте 50 – 64 года, в Нидерландах – один раз в пять лет, в Чили – один раз в десять лет, учитывая ограниченное финансирование здравоохранения (Cancer screening UK, 2011).

В России на основании Приказа МЗ СССР от 30 мая 1986 г. №770 «О порядке проведения всеобщей диспансеризации населения» осмотр женщин с взятием мазка для цитологического исследования рекомендован с 18 лет, при этом отсутствуют рекомендации по кратности исследования. На основании Приказа №103 от 05.03.2002 г. Комитета здравоохранения г.Москвы введена подпрограмма «Целевая диспансеризация женского населения по выявлению заболеваний шейки матки», согласно которой женщинам в возрасте 35-69 лет проводится цервикальный цитологический скрининг с трехлетним интервалом. Согласно Приказу №572н от 01.11.2012г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», женская консультация осуществляет обеспечение взаимодействия в обследовании и лечении женщин с другими медицинскими организациями и отделениями, в том числе дерматовенерологического профиля. При выявлении пациенток с папилломавирусной инфекцией гинекологами женской консультации осуществляются следующие мероприятия:

- диагностические: цитологическое исследование, в том числе при выявлении высоко онкогенных штаммов вируса папилломы человека, кольпоскопическое исследование (при обнаружении экзофитных образований, эрозии шейки матки), биопсия с гистологическим исследованием (при дисплазиях шейки матки II – III степени);
- лечебные: криотерапия или электроэксцизия (при небольших перианальных и генитальных бородавках) в амбулаторных условиях и хирургическое удаление или электроэксцизия в стационаре (при обширных кондиломах), оперативное родоразрешение при обширных

генитальных кондиломах (для профилактики кондиломатоза гортани новорожденного).

В 2013 году в кратком издании национального руководства по онкологии были изложены последние рекомендации по проведению цитологического скрининга рака шейки матки в РФ:

- скрининг необходимо начинать спустя 3 года после 1-го полового контакта, но не позже 21 года;
- периодичность скрининга: ежегодно в течение первых 2 лет, при нормальных показателях цитологических мазков – далее каждые 2-3 года;
- прекращение скрининга возможно у женщин в возрасте 70 лет и более с интактной шейкой матки, имевших три и более зарегистрированных последовательных отрицательных результата цитологических исследований в пределах последних 10 лет (ACS, ASCCP, ASCP, 2012; Новикова Е.Г., Антипов В.А., 2013 г.)

Интерпретация цитологических мазков может вызывать трудности при наличии воспаления и преобладания бактериальной микрофлоры. В связи с этим важно при первичном обследовании проводить анализ влагалищных мазков на микрофлору и при выявлении воспалительного процесса санировать влагалище, а затем проводить цитологическое исследование.

Результаты цитологических мазков могут быть как ложноположительными, так и ложноотрицательными, что может быть обусловлено: воспалительными процессами, вызванными ИППП и/или условно – патогенной микрофлорой, беременностью, изменениями шейки матки, связанными с оперативными вмешательствами, нарушением взятия материала (плохое выведение шейки матки в зеркалах, недостаточное надавливание на слизистую оболочку, взятие материала после диагностических тестов при кольпоскопии, шпатель не захватывает зону поражения и патологические клетки не попадают в соскоб), некачественным приготовлением мазка (потеря клеток при переносе с инструмента на

предметное стекло при плохом распределении мазка, высушивание мазка, предназначенного для влажной фиксации), ошибочная интерпретация цитологической картины врачом – цитологом (Акопова Е.С., Роговская С.И. и соавторы, 2011; Новикова Е.Г., Антипов В.А., 2013), отсутствие рандомизированного «слепого» контроля цитопатологом–консультантом не менее 10% цитологических мазков, оцененных менее опытными специалистами как негативные, то есть без патологии (Arbyn M., Schenk U. et al., 2003). Кроме того, цитологи дают до 15% результатов неясного значения (ASC-US), что приводит к удорожанию программы цитологического скрининга (Шипулина О.Ю., 2010).

Необходимо отметить, что в России лишь небольшая часть цитологических исследований проводится с окраской по Папаниколау, соответствующей международным стандартам. Основная часть мазков окрашивается по методу Романовского-Гимзы или используется модификация этого метода, что приводит к еще большему снижению чувствительности и специфичности анализа (Трофимова О.Б., Кувейда Д.А., 2007). При этом до 20% случаев РШМ даже в развитых европейских странах остаются не диагностированными из-за ограниченной чувствительности метода Пап-скрининга. По данным зарубежных авторов, у 24-32% женщин выявляли развитие инвазивного рака шейки матки при нормальном цитологическом результате Пап-теста (Andrae V., Kemetly L. et al., 2008).

Осмотр шейки матки при кольпоскопическом и кольпомикроскопическом исследовании позволяет с высокой степенью точности дифференцировать доброкачественные изменения от раковых, но требует специальной подготовки специалистов и дорогостоящего оборудования, поэтому не может использоваться в скрининге как основной. Кроме того, кольпоскопические методы обладают невысокой чувствительностью (88,4%) и специфичностью (43,2%) (Роговская С.И., 2012; Мальцева Л.И., Ахметзянова А.В. и соавт., 2012), а разнообразным кольпоскопическим картинам не всегда соответствуют строго

определенные морфологические заключения (Singer A. et al., 2011; Балига Ш.Б. 2012).

Гистологический метод исследования является «золотым стандартом» диагностики предраковых заболеваний. Этот метод требует специальной подготовки специалистов и имеет ограничения в использовании, вызванные трудностями в интерпретации некоторых состояний, невозможностью частого применения при спорных результатах и высокой стоимостью исследований (Роговская С.И., Лопатина Т.В., 2010).

Существует 2 гистологических типа злокачественных новообразований шейки матки:

1. Плоскоклеточный рак из плоскоклеточного эпителия эктоцервикса, вызываемый преимущественно ВПЧ 16 и 18 типов, который является преобладающим гистологическим подтипом рака шейки матки и составляет около 80 – 85% от всех опухолей шейки матки (Maaike A. et al. 2010; Халимбекова Д.И., 2012; Шипулина О.Ю., 2013).
2. Аденокарцинома из цилиндрического эпителия, вызываемая преимущественно ВПЧ 18 и 45 типов, в том числе светлоклеточная аденокарцинома шейки матки, на долю которой приходится около 1,1% от всех опухолей шейки матки и 4 – 9% всех аденокарцином шейки матки (Гайворонская А.Г., 2008; Прилепская В.Н., 2008; Минкина Г.Н., Калинина В.С., и соавторы, 2011; Singh P. et al., 2011; Халимбекова Д.И., 2012; Шипулина О.Ю., 2013).

Как правило, только после получения отличных от нормы результатов цитологического, кольпоскопического и гистологического исследований, специалисты приступают к выявлению этиологического агента рака шейки матки – ВПЧ. Этот путь длительный, требующий проведения дорогостоящих исследований и манипуляций.

В опубликованных за последние годы исследованиях продемонстрировано, что определение ВПЧ методом ПЦР обладает большей чувствительностью по сравнению с цитологическим исследованием при

прогнозе онкологической патологии шейки матки (Wright TC Jr, Cox J.T. et al., 2003; Wright TC Jr, Schiffman M., 2004; Cuzick J. et al., 2006; 2008; Dillner J. et al., 2008; Kitchener H.C. et al., 2009; Ronco G. et al., 2012; 2013; Pileggi C. et al., 2013).

Известно, что чувствительность теста определяется как доля лиц с положительными результатами при обследовании заведомо больных пациентов (Флетчер Р. и соавторы, 1998; Руководство «Инфекции, передаваемые половым путем» Институт здоровья семьи, 2009). Чувствительность скрининга на ВПЧ составляет около 97%, в то время как чувствительность цитологического скрининга – 34-80% случаев (Wright T.C. Jr, Schiffman M., Solomon D., 2004; Alliance for Cervical Cancer Prevention/ Preventing Cervical Cancer Worldwide 2008; Костючек И.Н., Воробьев С.Л., 2012).

Причины более высокой чувствительности теста на ВПЧ как первичного метода скрининга онкопатологии вполне понятны. Развитие цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) шейки матки связано с наличием ВПЧ онкогенных типов, выявление которых не зависит от результатов кольпоскопии, цитологического и гистологического исследования. Кроме того, чувствительность теста остается высокой даже при средней технической оснащенности, а автоматизация исследований обеспечивает высокую пропускную способность, следствием чего являются меньшие экономические затраты. Лица с положительным результатом тестирования рассматриваются, как имеющие потенциальный риск развития патологии шейки матки (Трофимова О.Б., Куевда Д.А., 2007).

Цитологическое исследование позволяет избежать гиподиагностики онкологической патологии при ВПЧ–негативных раках шейки матки, доля которых составляет до 7,1% при 1-й стадии РШМ, до 42,3% – на 2-й стадии и до 57% – на 3-й стадии, чаще регистрируется у женщин более старшего возраста (до 69,2% случаев – у пациенток 40-62 лет и 7,1% случаев у женщин

до 40 лет) (Киселева В.И. и соавторы, 2008; Кицак В.Я. , 2009; Ершов и соавторы, 2013).

Однако своего рода «платой за высокую чувствительность ВПЧ-скрининга» является его низкая специфичность (Bosch F.X., 2008). Под специфичностью исследования понимают долю лиц с отрицательным результатом теста в популяции без изучаемой болезни (Флетчер Р. и соавторы, 1998; Руководство «Инфекции, передаваемые половым путем» Институт здоровья семьи, 2009). Существуют сомнения по поводу введения скрининга на ВПЧ вместо цитологического, обусловленные большим количеством выявления женщин с положительными результатами на ВПЧ высокого онкогенного риска, что ведет за собой дополнительные финансовые затраты, так как требуется дальнейшее обследование этих женщин (Комарова Е.В., Минкина Г.Н. и др., 2010). Один из вариантов повышения специфичности исследования для идентификации ВПЧ – это дополнительное использование цитологического метода после получения положительного результата теста (Cuzick J. et al., 2008).

Дополнительную диагностическую ценность имеет количественный вариант ПЦР для определения генотипа ВПЧ (ПЦР в реальном времени). Этот метод даст возможность прогнозировать течение инфекции, способствуя ранней дифференцировке персистирующей и транзиторной инфекции, и позволяет увеличить интервал между обследованиями и начинать скрининг в более позднем возрасте, а так же осуществлять контроль качества лечения (Schiffman M., 2007; Куевда Д.А., Шипулина О.Ю., 2007; 2008; Rodriguez A.C. et al., 2008; Castle P.E. et al., 2009; Титмушш Э., Адамс К., 2009; Короленкова Л.И., 2012).

Некоторые ученые предлагают вариант скрининга, основанный на одновременном выявлении ВПЧ методом ПЦР и использовании ПАП–теста (Dillner J. et al., 2008; Moyer V.A., 2012). Такой вариант скрининга с 2003 года применяют в США и Великобритании у женщин старше 30 лет. Женщинам с нормальными результатами цитологического исследования и отрицательным

тестом на ВПЧ высокого онкогенного риска повторный скрининг осуществляют через 5 лет, женщинам с нормальными результатами цитологического исследования и положительным результатом на ВПЧ высокого онкогенного риска повторяют оба теста через 12 месяцев или проводят тестирование на ВПЧ 16/18 типов. При позитивном результате на ВПЧ 16/18 типов проводят кольпоскопическое исследование шейки матки, а при негативном результате – повторяют тестирование через 12 месяцев (Wright T.C., 2004; Saslou D., Solomon D. et al., 2012). Экономические исследования, проводившиеся в Великобритании, Нидерландах, Франции и Италии, показали, что комбинированное тестирование имеет обоснованное увеличение стоимости обследования по сравнению с цитологическим скринингом, так как позволяет повысить ожидаемую продолжительность жизни женщин в мире (Kim J.J. Wright T.C. et al., 2005).

Очевидно, что при отсутствии единого диагностического теста для прогноза онкологической патологии репродуктивной системы, как мужчин, так и женщин, необходимо экономически обоснованное сочетание методик, дальнейшее исследование качества диагностических тестов (Кубанов А.А., 2005).

Кроме того, необходимо изучение региональных особенностей инфицирования населения, изучение географических вариаций частоты встречаемости генотипов ВПЧ для определения типоспецифического риска, прогнозирования заболевания, организации мероприятий по диагностике и профилактике ПВИ (Кубанов А.А., 2005; Кунцевич Л.Д., 2005; Евстигнеева Н.П., 2006).

Так как вирусы папилломы человека передаются половым путем, риск заражения существует уже после начала половой жизни. Дерматовенерологи чаще, чем другие специалисты, обследуют пациентов, которые со временем могут оказаться в группе риска по онкологической патологии (Куевда Д.А., Трофимова О.Б. и соавторы, 2009; Куевда Д.А., Шипулина О.Ю. и соавторы, 2012). Это диктует новые требования к профессиональным качествам

дерматовенеролога, занимающегося ведением пациентов с ИППП. Для уменьшения жизненно опасных последствий папилломавирусной инфекции, обусловленных высокой частотой распространения среди пациентов кожно – венерологических учреждений, поведенческими (высокая сексуальная активность, частая смена половых партнеров), социально-экономическими, медицинскими и гигиеническими моментами, необходимо своевременное формирование групп риска и тщательный мониторинг носителей ВПЧ, а также распространение профилактической информации о последствиях ПВИ с целью формирования у пациентов мотивации регулярного обследования, особенно при появлении подозрительных симптомов. Не следует так же забывать о понятии онкологической настороженности при обследовании врачом любого больного (Катханова О.А., 2009; Блатова О.Л., Конторщикова К.Н. и соавторы, 2011; Файзуллина Е.В., Фризин Д.В. и соавторы, 2012; Старинский В.В., Александрова Л.М., 2013).

Таким образом, в настоящее время регистрируемый уровень заболеваемости папилломавирусной инфекцией не отражает истинного ее распространения, отсутствуют четко разработанные критерии раннего выявления патологических процессов, ассоциированных с вирусами папилломы человека и прогнозирования течения папилломавирусной инфекции, что обуславливает актуальность и практическую значимость исследования.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

2.1 Клиническая характеристика больных

Клинический раздел работы был проведен на базе кожно-венерологического отделения МБУЗ «Долгопрудненская Центральная городская больница» 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) по результатам лабораторных исследований были выявлены вирусы папилломы человека и изучены частота развития 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).

С целью изучения частоты выявления вирусов папилломы человека высокого онкогенного риска в парах половых партнеров были обследованы

57 мужчин – половых партнеров пациенток с идентифицированными ВПЧ высокого онкогенного риска.

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 клинических проявлений ПВИ – для пациенток 1 группы; 3) идентификация ВПЧ высокого онкогенного риска и отсутствие клинических проявлений ПВИ – для пациенток 2 группы; 4) отрицательные результаты обследования на ВПЧ высокого онкогенного риска и отсутствие клинических проявлений ПВИ – для пациенток 3 группы.

Критерии исключения из исследования: 1) беременность, лактация; 2) сопутствующие соматические заболевания в стадии декомпенсации, в том числе верифицированный ранее рак шейки матки, онкологические заболевания.

Клинические методы исследования

При анамнестическом обследовании 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.

Приближенное значение площади поражения аногенитальными бородавками измерялось с помощью палетки (прозрачная пластиковая линейка, разбитая на квадратные сантиметры). Вычисление площади с помощью палетки выполнялось с использованием формулы $S \approx a+b:2$ (Петерсон Л.Г., 2010) по следующему алгоритму (рис. 1):

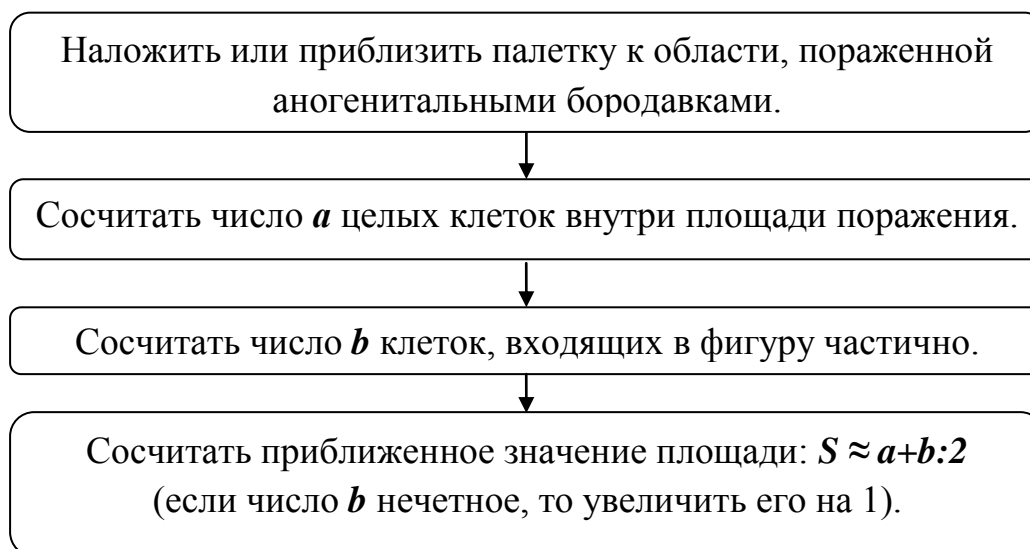


Рис.1 Алгоритм приближенного вычисления площади поражения аногенитальными бородавками

Получение клинического материала для лабораторных исследований из уретры, влагалища и цервикального канала производили с помощью одноразовых универсальных зондов. Получение клинических образцов для цитологического исследования проводился из экзоцервикса и эндоцервикса с помощью цервикальной цитологической щетки.

2.2 Лабораторные методы исследования

Материалом для лабораторных исследований являлись биологические образцы, полученные от пациентов (отделяемое/соскоб из уретры, влагалища, цервикального канала, сыворотка крови).

С целью проведения качественной и количественной оценки микроценоза влагалища использовали микроскопический и культуральный методы. Оценку состояния эпителия влагалища, качественный состав патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, выраженность воспалительного процесса проводили путем микроскопического исследования вагинальных мазков, окрашенных метиленовым синим и по Граму.

Для обнаружения *Neisseria gonorrhoeae* применяли микроскопический и культуральный методы в соответствии с Приказом МЗ

РФ №415 от 20.08.2003 «Об утверждении протокола ведения больных «Гонококковая инфекция». Клинический материал из уретры и цервикального канала помещали на безасцитные питательные среды (мясо-пептонный агар из кроличьего мяса, обогащённого сывороткой крови крупного рогатого скота (20%), гидролизатом казеина для парентерального белкового питания (2%)).

Лабораторную диагностику урогенитального трихомоноза проводили микроскопическим методом (окраска препаратов метиленовым синим и по способу Грама) и культуральным методом на модифицированной среде Джонсона – Трассея.

Культуральное исследование состава вагинального микроценоза проводили путем посева клинического материала на стандартные питательные среды (сахарный агар с добавлением 5% донорской крови для факультативно-анаэробных микроорганизмов, агар Сабуро для грибов *Candida*, среда МРС для *Lactobacillus spp*, среда Эндо). Изучение видового и количественного характера условно-патогенной микрофлоры осуществляли в соответствии с приказом МЗ СССР №535 от 22.04.1985 "Об унификации микробиологических методов исследования, применяющихся в клинико-диагностических лабораториях".

Определение pH вагинального экссудата проводили с помощью стрип-тестов фирмы La Chema. Аминотест с вагинальным экссудатом проводили при смешивании клинического материала с 10% раствором КОН.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) без количественного определения *Herpes simplex virus*, *Human papillomavirus*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Cytomegalovirus* проводилась с использованием коммерческих тест систем: «Лумех», «НПО ДНК-технология», «Интерлабсервис». В образец клинического материала помещали синтезированные в лаборатории нуклеотидные последовательности, способные к взаимодействию с ДНК возбудителей, с

дальнейшей повторной термической обработкой исследуемых образцов и, как следствие, денатурацией и ренатурацией ДНК. В дальнейшем проводилась детекция фрагментов ДНК возбудителей с помощью электрофореза.

Полимеразная цепная реакция в реальном времени проводилась с использованием тест-систем ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. Цервикальные и уретральные соскобы помещали в 500 мкг транспортной среды с муколитиком и стабилизатором. Из 100 мкг транспортной среды проводили экстракцию ДНК по методу R. Boom, с использованием набора реагентов «АмплиСенс ДНК–Сорб АМ» производства ФБУН ЦНИИЭ. Идентификацию вирусов папилломы высокого онкогенного риска проводили при помощи набора реагентов «АмплиСенс ВПЧ ВКР Скрин – титр FRT» (ФБУН ЦНИИЭ), позволяющего выявить 12 генотипов ВПЧ: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59. Для образцов, в которых был обнаружен ВПЧ высокого онкогенного риска, проводилось исследование с использованием набора «АмплиСенс ВПЧ ВКР генотип FRT» для определения генотипа вируса. При помощи этого же набора проводили количественное определение их содержания (вирусную нагрузку), рассчитанную как количество копий ДНК ВПЧ отнесенное к количеству клеток человека.

Иммуноферментный анализ крови (ИФА) на ВИЧ, гепатиты В и С проводился с применением тест – системы «Диагностические системы» (Нижний Новгород). Серологические реакции крови на сифилис (РПГА, РПР, РМП) проводились с использованием тест системы «Ниармедик» (НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН).

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 и отсутствии клинических проявлений, 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 исследования с применением теста с раствором 3% уксусной кислоты (Acetic acid test) – для исключения патологических состояний (мозаика, пунктация, атипичные сосуды), теста с раствором Люголя (Lugol's test) или пробы Шиллера (Schiller's test) – для выявления йод – негативных аномальных зон и осуществления по показаниям биопсии и гистологического исследования.

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.

2.3 Методы статистической обработки

1. Оценка типа распределения данных при изучении возрастных особенностей пациентов с папилломавирусной инфекцией.

При изучении возрастных особенностей пациентов с папилломавирусной инфекцией оценка типа распределения данных проводилась с помощью теста Колмогорова – Смирнова, Вилкоксона и

гистограммы с кривой нормального распределения. Принятые в КВО пациенты с папилломавирусной инфекцией по возрасту имеют распределение отличное от нормального, поэтому использовались непараметрические сравнения. В качестве критерия достоверности полученных результатов была использована общепринятая в медицине величина нулевой гипотезы ($p < 0,05$).

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.

2. Анализ достоверности результатов с помощью критерия Стьюдента.

Сравнение двух рядов данных по их средним величинам и величинам стандартных отклонений проводилось с использованием t-критерия Стьюдента.

При уровне значимости $p < 0,05$, различия считались статистически достоверными.

3. Корреляционные связи между сравниваемыми признаками определяли с помощью метода ранговой корреляции Спирмена.

Обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета статистической обработки программы STATISTICA 6.0 for Windows и Microsoft Excel 2007 for Windows.

ГЛАВА 3

ВОЗРАСТНАЯ, ГЕНДЕРНАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

3.1 Частота выявления папилломавирусной инфекции и особенности ее клинического течения у обследованных пациентов

За период с 2006 по 2012 гг. в кожно-венерологическом отделении (КВО) Долгопрудненской Центральной больницы Московской области было проведено обследование 5688 пациентов, из них 3502 (61,6%) женщин и 2186 (38,4%) мужчин. Папилломавирусная инфекция была диагностирована у 1104 (19,4%) пациентов: у 952 женщин и 152 мужчин (рис. 2).

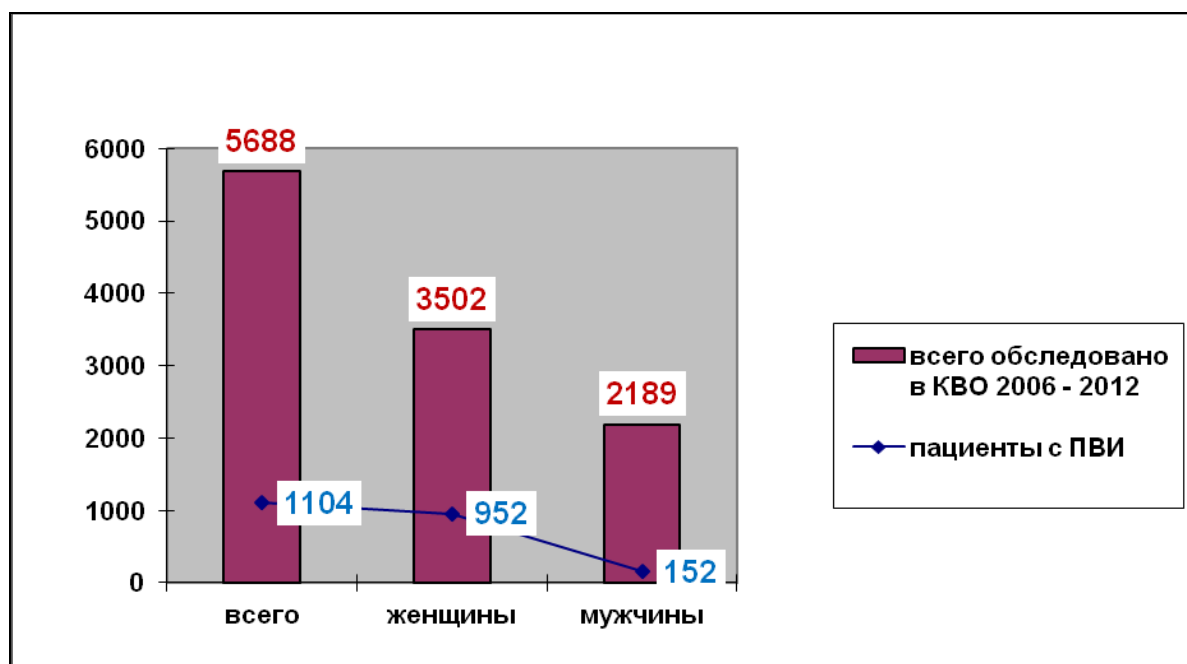


Рис. 2 Пациенты с папилломавирусной инфекцией в общей структуре пациентов, обследованных за 2006 – 2012 гг.

Удельный вес женщин, инфицированных вирусами папилломы человека, среди всех обследованных женщин (n=3502) составил 27,2%: у 767 (21,9%) пациенток были выявлены манифестные проявления заболевания

(аногенитальные бородавки), а у 185 (5,3%) инфицирование ВПЧ не сопровождалось манифестными проявлениями заболевания (субклинические или латентные формы заболевания).

Удельный вес мужчин, инфицированных вирусами папилломы человека, среди всех обследованных мужчин (n=2189) составил 6,9%: у 79 (3,6%) пациентов были выявлены аногенитальные бородавки и у 73 (3,3%) – положительные результаты на ВПЧ высокого онкогенного риска без клинических проявлений заболевания (латентные формы) (табл. 3).

Таблица 3

Общая характеристика обследованных пациентов

ПВИ	Всего (n=5688)		Женщины (n=3502)		Мужчины (n=2189)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Удельный вес пациентов с ПВИ	1104	19,4	952	27,2*	152	6,9
Удельный вес пациентов с манифестными формами ПВИ (аногенитальные бородавки)	846	14,9	767	21,9*	79	3,6
Удельный вес пациентов с субклиническими и латентными формами ПВИ	258	4,5	185	5,3	73	3,3

*p< 0,05

Таким образом, каждый пятый пациент, проходивший обследование у дерматовенеролога, являлся инфицированным вирусом папилломы человека. У лиц женского пола манифестные проявления папилломавирусной инфекции преобладали над латентными формами (21,95% и 5,3% соответственно (p=0,039)) в отличие от лиц мужского пола, у которых манифестные (3,6%) и латентные (3,3%) формы папилломавирусной инфекции определяли одинаково часто (p=0,910).

В общей структуре пациентов с папилломавирусной инфекцией (n=1104) у 846 (76,6%) пациентов были выявлены аногенитальные

бородавки: у 767 женщин и 79 мужчин, а у 258 (23,4%) пациентов были выявлены положительные результаты ПЦР на ВПЧ высокого онкогенного риска при отсутствии клинических проявлений заболевания (субклинические и латентные формы): у 185 женщин и 73 мужчин. 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), а у 258 (39,9%) пациентов инфицирование ВПЧ не сопровождалось клиническими проявлениями (у 185 (34,3%) женщин и 73 (68,2%) мужчин (табл. 4).

Таблица 4

Частота выявления ВПЧ высокого онкогенного риска у пациентов с папилломавирусной инфекцией

Группы сравнения	Всего (n=1104)		Женщины (n=952)		Мужчины (n=152)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Клинические проявления ПВИ (аногенитальные бородавки)	846	76,6*	767	80,6*	79	52
Субклинические и латентные формы ПВИ с ВПЧ высокого онкогенного риска+	258	23,4	185	19,4	73	48*
Всего с ВПЧ высокого онкогенного риска+	646	58,5	539	56,6	107	70,4*
Манифестные формы ПВИ с ВПЧ высокого онкогенного риска+	388	35,1	354	37,2	34	22,4
Манифестные проявления ПВИ без ВПЧ высокого онкогенного риска–	458	41,5	413	43,4	45	29,6

*p< 0,05

Из всех пациентов с аногенитальными бородавками (n=846) вирусы папилломы высокого онкогенного риска были выявлены у 388 (45,9%) пациентов. Достоверных различий по выявлению ВПЧ высокого онкогенного риска у женщин (354; 46,2%) и мужчин (34; 43%) с аногенитальными бородавками не выявлено (табл. 5).

Таблица 5

Удельный вес ВПЧ высокого онкогенного риска
у пациентов с аногенитальными бородавками (n=846; 100%)

Пол	Сочетание ВПЧ высокого онкогенного риска с аногенитальными бородавками	
	абс.	%
Всего (n=846)	388	45,9
Женщины (n=767)	354	46,2
Мужчины (n=79)	34	43

p>0,05

Таким образом, удельный вес ВПЧ высокого онкогенного риска среди пациентов с аногенитальными бородавками составил 45,9%. Выявлено преобладание манифестных форм папилломавирусной инфекции (80,6%) над латентными формами (19,4%) у лиц женского пола ($p<0,001$); у лиц мужского пола манифестные и латентные формы определяли одинаково часто (52% и 48% соответственно ($p=0,395$)). У лиц женского пола инфицирование ВПЧ высокого онкогенного риска достоверно чаще сопровождалось манифестными проявлениями заболевания (37,2%; $p=0,009$), а у лиц мужского пола – протекало в латентной форме (48%; $p<0,001$).

3.2 Возрастная и гендерная характеристика пациентов с папилломавирусной инфекцией

У пациентов с папилломавирусной инфекцией были выявлены значимые различия по возрасту, что подтверждает тест Вилкоксона,

проведенный с помощью пакета статистической обработки PASW (SPSS). Оценка типа распределения данных проводилась с помощью теста Колмагорова – Смирнова и гистограммы с кривой нормального распределения ($p=0,003$).

Папилломавирусную инфекцию достоверно чаще выявляли у женщин в возрасте до 25 лет (482; 50,6 %), чем у женщин в возрасте от 25 до 35 лет ($p=0,001$) и в возрасте старше 35 лет ($p<0,001$), а так же по сравнению с мужчинами этого же возраста ($p<0,001$). У мужчин папилломавирусную инфекцию достоверно чаще выявляли у лиц в возрасте от 25 до 35 лет (78; 51,3%), чем в возрастной группе младше 25 лет ($p=0,014$) и старше 35 лет ($p<0,001$), а также по сравнению с пациентками этого же возраста ($p=0,001$) (табл. 6).

Таблица 6

Возрастное распределение пациентов с папилломавирусной инфекцией

Пациенты с ПВИ	< 25 лет		25 – 35 лет		>35		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Женщины (n=952)	482	50,6*	357	37,5	113	11,9	0,001* (50,6-37,5%) <0,001* (50,6-11,9%)
Мужчины (n=152)	54	35,5	78	51,3*	20	13,2	0,014* (35,5 – 51,3%) <0,001* (51,3 – 13,2%)
p	<0,001*		0,001*		0,73		

* $p<0,05$

Согласно полученным данным, большая часть пациентов с папилломавирусной инфекцией находилась в возрасте до 35 лет: 839 (88,1%) женщин и 132 (86,8%) мужчин. При этом более половины женщин (50,6%) – в возрасте до 25 лет, а мужчин (51,3%) – в возрасте от 25 до 35 лет. Среди лиц в возрасте старше 35 лет папилломавирусная инфекция регистрировалась с одинаковой частотой у женщин (11,9%) и мужчин (13,2%).

Анализ возрастных показателей женщин, инфицированных ВПЧ высокого онкогенного риска (n=175), также показал, что средний возраст пациенток 1 группы (125 женщин с манифестными формами папилломавирусной инфекции (аногенитальными бородавками)) составил $24,77 \pm 6,06$ (медиана 24), 2 группы (50 женщин, из них 25 – с субклиническими и 25 – с латентными формами папилломавирусной инфекции) – $30,32 \pm 8,73$ (медиана 29,5) лет. При этом пациентки с субклиническими формами папилломавирусной инфекции ($31,28 \pm 8,50$ (медиана 31)) были старше пациенток, у которых диагностировалась латентная форма ПВИ ($29,36 \pm 9,03$ (медиана 27)), однако достоверных отличий выявлено не было ($p=0,44$).

В 3 группе (65 женщин неинфицированных ВПЧ без клиники аногенитальных бородавок) средний возраст пациенток составил $29,69 \pm 6,98$ (медиана 28) лет (табл. 7).

Таблица 7

Средний возраст пациентов групп сравнения

Пациенты групп сравнения	среднее \pm ст.отклонение	Медиана
1 группа (n=125)	$24,77 \pm 6,06$	24
2 группа (n=50), из них:	$30,32 \pm 8,73^*$	29,5
латентная ПВИ;	$29,36 \pm 9,03$	27
субклиническая ПВИ	$31,28 \pm 8,50^*$	31
3 группа (n=65)	$29,69 \pm 6,98$	28

* $p < 0,05$

Таким образом, достоверные различия в возрастной характеристике были выявлены между пациентками 1 и 2 групп ($p < 0,001$).

Пациентки 1 группы достоверно чаще находились в возрасте младше 25 лет – 56,8 % по сравнению с пациентками 2 и 3 групп ($p < 0,001$). Во 2 группе достоверно чаще выявляли пациенток в возрасте 25-35 лет (50%)

по сравнению с пациентками 1 группы ($p < 0,001$). Пациентки 3 группы, так же как и 2 группы, достоверно чаще находились в возрасте 25-35 лет (56,9%) по сравнению с пациентками 1 группы ($p < 0,001$). В возрастной группе старше 35 лет достоверно чаще находились пациентки 2 группы ($p < 0,001$) и 3 группы ($p = 0,003$) по сравнению с пациентками 1 группы. В 3 группе преобладали пациентки в возрасте от 25 до 35 лет ($p < 0,001$). Достоверных возрастных отличий у пациенток с субклиническими и латентными формами папилломавирусной инфекции не выявлено (табл. 8).

Таблица 8

Возрастное распределение пациенток в группах сравнения

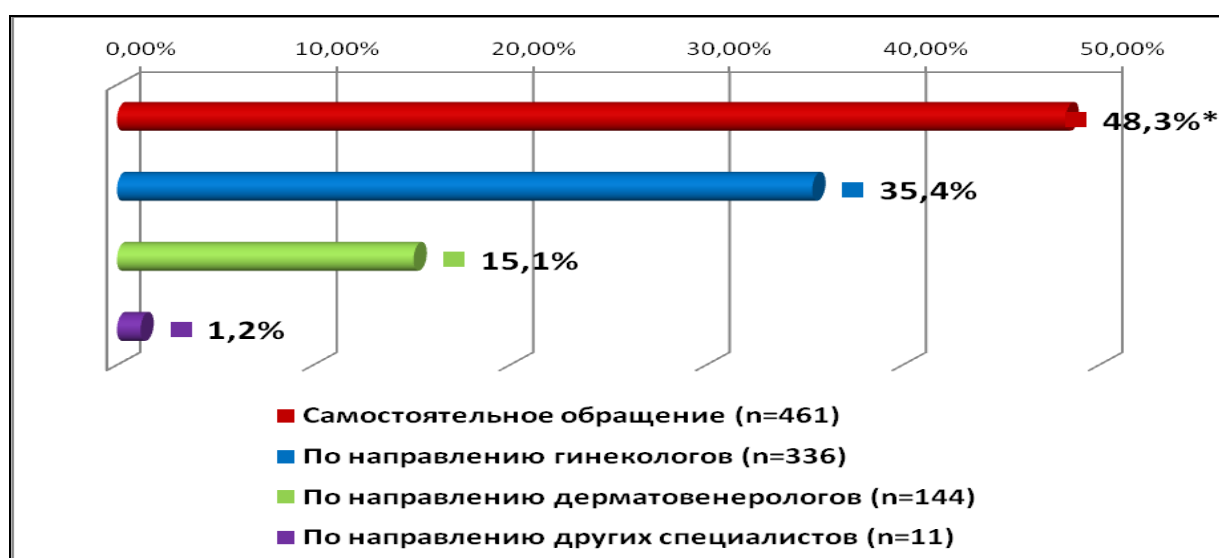
Пациенты с ПВИ	< 25 лет		25-35 лет		>35	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1 группа (n=125)	71	56,8*	46	36,8	8	6,4
2 группа (n=50), из них:	12	24	25	50*	13	26*
латентная ПВИ;	7	14	12	24	6	12
субклиническая ПВИ	5	10	13	26	7	14
3 группа (n=65)	15	23	37	56,9*	13	20*
p	<0,001*		<0,001*		<0,001*	

* $p < 0,05$

Таким образом, была установлена достоверная зависимость частоты выявления манифестных / латентных форм папилломавирусной инфекции от возраста женщин, инфицированных ВПЧ высокого онкогенного риска. В возрастной группе до 25 лет преобладали пациентки с манифестными проявлениями папилломавирусной инфекции (56,8%; $p < 0,001$), а в возрастной группе от 25 до 35 лет – пациентки с субклиническими и латентными формами папилломавирусной инфекции (50%; $p < 0,001$).

3.3 Социальные особенности и особенности сексуального поведения пациентов с папилломавирусной инфекцией

При анализе причин обращения за медицинской помощью лиц женского пола (n=952) было установлено, что 461 (48,3%) женщина обратилась в дерматовенерологическое учреждение самостоятельно, 336 (35,4%) женщин были направлены гинекологами, 144 (15,1%) – дерматовенерологами лечебно-профилактических учреждений, остальные 11 (1,2%) пациенток были направлены для обследования другими специалистами (терапевтами, урологами и другими) (рис. 3).

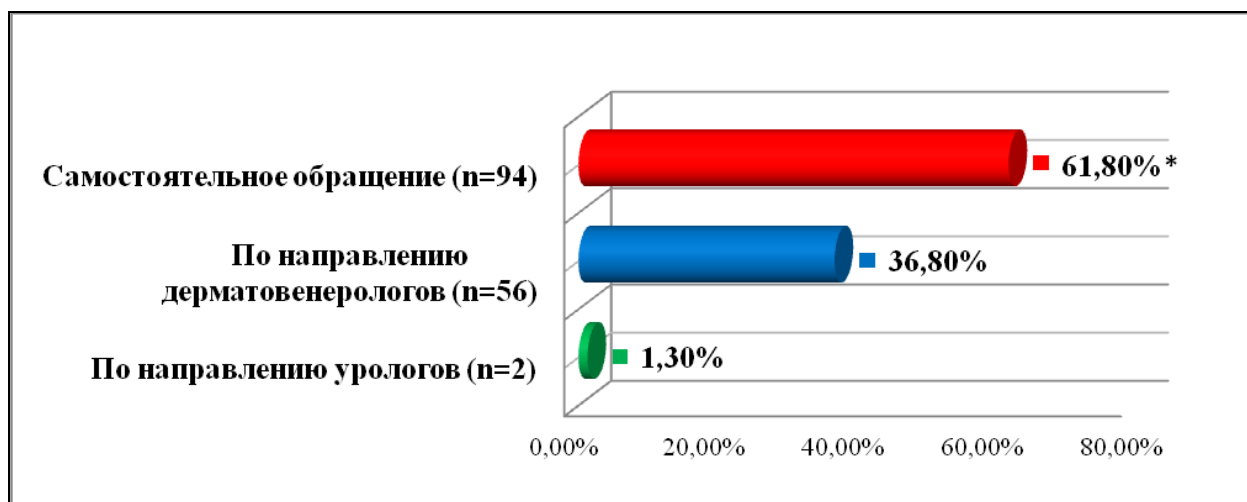


*p<0,05

Рис. 3 Распределение лиц женского пола с папилломавирусной инфекцией по характеру обращения за медицинской помощью (n=952; 100%)

Таким образом, около половины пациенток обратились в дерматовенерологическое учреждение самостоятельно (461; 48,3%).

Большее количество мужчин с папилломавирусной инфекцией (94; 61,8%) также обратились для обследования самостоятельно, по направлению дерматовенерологов явились для обследования 56 (36,9%) мужчин, по направлению урологов – 2 (1,3%) мужчины (рис. 4).



*p<0,05

Рис. 4 Распределение лиц мужского пола с папилломавирусной инфекцией по характеру обращения за медицинской помощью (n=152; 100%)

Таким образом, лица мужского пола, инфицированные вирусами папилломы человека, достоверно чаще обращались для обследования самостоятельно (61,8%) по сравнению с лицами женского пола (48,3%) ($p=0,010$) или были направлены дерматовенерологами (36,9% и 15,1% соответственно) ($p<0,001$). Установлено, что лиц женского пола чаще направляли в дерматовенерологические учреждения гинекологи (35,4%), чем лиц мужского пола – урологи (1,3%) ($p<0,001$).

При выяснении причин обращения пациенток исследуемых групп выявлено самостоятельное обращение в дерматовенерологическое учреждение у 62 (49,6%) пациенток 1 группы, у 19 (38%) – 2 группы и у 45 (69,2%) пациенток 3 группы. Были направлены для обследования гинекологами – 43 (34,4%), 24 (48%) и 10 (15,4%) пациенток, дерматовенерологами лечебно – профилактических учреждений – 17 (13,6%), 6 (12%) и 9 (13,9%) пациенток, другими специалистами (терапевтами, урологами и другими) – 3 (2,4%), 1 (2%) и 1 (1,5%) пациенток соответственно (табл. 9).

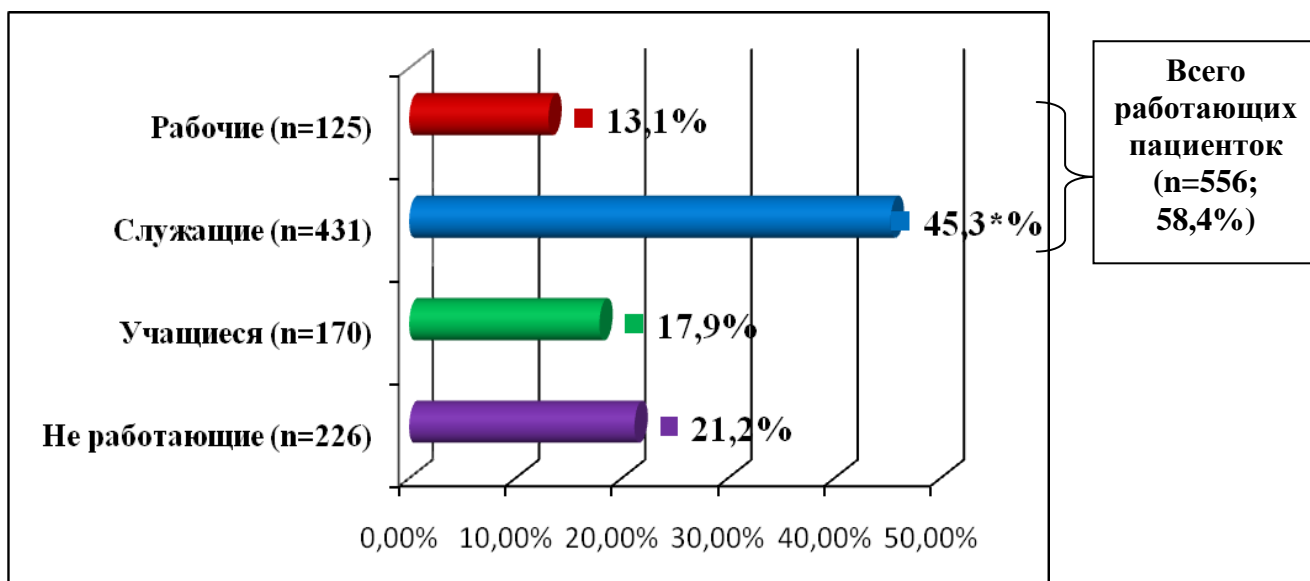
Характер обращения пациенток 1,2 и 3 групп

Характер обращения пациентов	1 группа (n=125)		2 группа (n=50)		3 группа (n=65)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Самостоятельное обращение	62	49,6*	19	38	45	69,2*
По направлению гинекологов	43	34,4	24	48*	10	15,4
По направлению дерматовенерологов	17	13,6	6	12	9	13,9
По направлению других специалистов	3	2,4	1	2	1	1,5

*p<0,05

Таким образом, достоверно чаще в дерматовенерологические учреждения обращались самостоятельно пациентки, неинфицированные вирусами папилломы человека (69,2%; $p<0,010$). Пациентки с манифестными проявлениями папилломавирусной инфекции достоверно чаще обращались самостоятельно (49,6%), чем по направлению дерматовенерологов (13,6%) или других специалистов (2,4%; $p<0,001$). Пациенток с латентными и субклиническими формами папилломавирусной инфекции чаще направляли гинекологи (48%), чем дерматовенерологи и другие специалисты – (12% и 2%) соответственно ($p<0,001$).

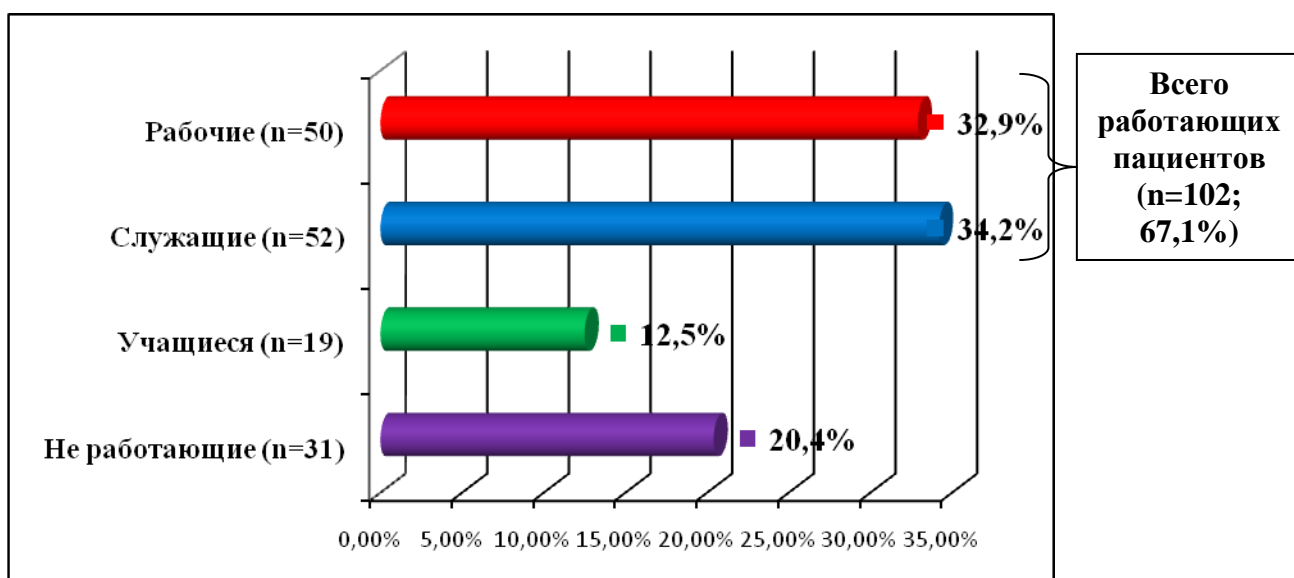
При анализе социального статуса пациенток с папилломавирусной инфекцией (n=952) было установлено, что более половины лиц женского пола являлись работающими – 556 (58,4%), из них 431 (45,3%) – служащими и 125 (13,1%) – работающими на предприятиях Московской области и Москвы. Учащимися были 170 (17,9%) пациенток. Неработающими являлись 226 (23,7%) пациенток (рис. 5).



*p < 0,05

Рис. 5 Социальный статус лиц женского пола с папилломавирусной инфекцией (n=952; 100%)

Большинство лиц мужского пола также являлись работающими (102; 67,1%), из них 52 (34,2%) – служащими и 50 (32,9%) – работающими на предприятиях Московской области и Москвы. Неработающими являлись 50 (32,9%) пациентов, из них 19 (12,5%) учащихся (рис. 6).



*p < 0,05

Рис. 6 Социальный статус лиц мужского пола с папилломавирусной инфекцией (n=152; 100%)

Таким образом, больше половины пациентов с папилломавирусной инфекцией являлись работающими (58,4% женщин и 67,1% мужчин), при этом среди лиц женского пола доминировали служащие (45,3%; $p < 0,001$), а среди лиц мужского пола служащие и работающие на предприятиях Московской области и Москвы выявлялись одинаково часто (34,2% и 32,9%) соответственно.

При анализе социального статуса пациенток 1,2 и 3 групп установлено, что достоверно чаще в дерматовенерологическое учреждение обращались пациентки, служащие в различных учреждениях: 60 (48%) пациенток 1 группы, 28 (56%) пациенток 2 группы и 36 (55,3%) пациенток 3 группы. Учащихся чаще выявляли в 1 группе пациенток (25,6%; $p < 0,001$), неработающих лиц – в 3 группе пациенток (32,3%; $p < 0,01$) (табл. 10).

Таблица 10

Социальный статус пациенток групп сравнения

Социальный статус	1 группа (n=125)		2 группа (n=50)		3 группа (n=65)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Всего работающих, из них:	75	60*	41	82*	40	61,5*
служащие	60	48	28	56	36	55,3
рабочие	15	12	13	26	4	6,2
Учащиеся	32	25,6*	4	8	4	6,2
Не работающие,	18	14,4	5	10	21	32,3*
из них: домохозяйки	3	2,4	2	4	3	4,6

* $p < 0,05$

Таким образом, больше половины пациентов с папилломавирусной (58,4% женщин и 67,1% мужчин), в том числе от 60% до 82% пациенток исследуемых групп являлись работающими на предприятиях и в организациях Московской области и Москвы.

На период обследования 699 (73,5%) пациенток с папилломавирусной инфекцией свидетельствовали о половых контактах с постоянным половым

партнером, из них только 231 (24,3%) пациентка были замужем, а 468 (49,2%) не регистрировали отношения официально. Остальные 205 (21,5%) пациенток были одинокие и 48 (5%) пациенток не предоставили сведений о семейном положении (рис. 7).

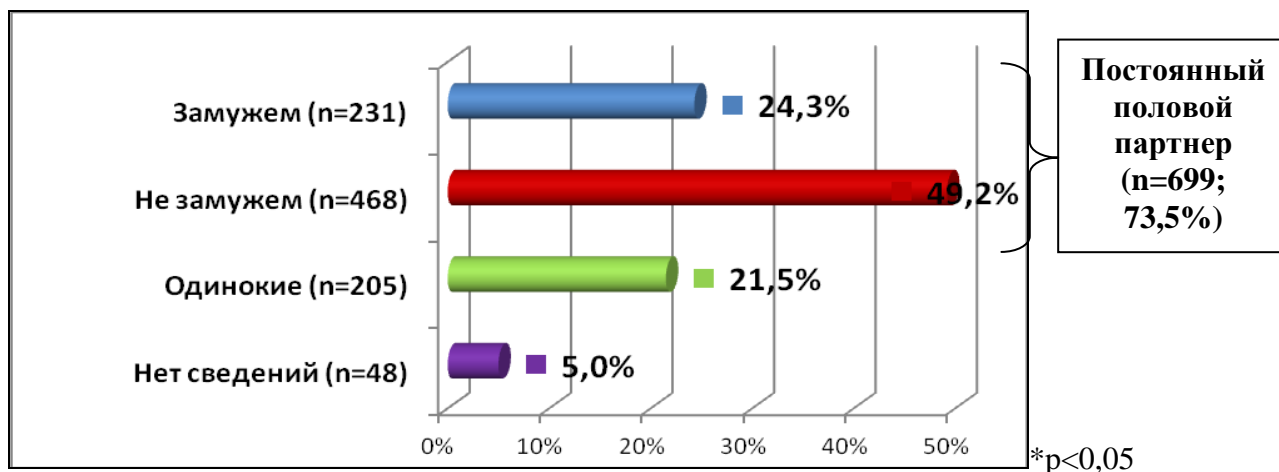


Рис. 7 Семейное положение пациенток с папилломавирусной инфекцией (n=952; 100%)

На период обследования достоверно большая часть пациенток групп исследования также имели постоянного полового партнера: 107 (83,2%) пациенток 1 группы, 40 (80%) – 2 группы и 46 (70,8%) пациенток 3 группы (табл. 11).

Таблица 11

Семейное положение пациенток 1,2 и 3 групп

Семейное положение	1 группа (n=125)		2 группа (n=50)		3 группа (n=65)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Постоянный половой партнер, из них:						
не замужем	107	83,2*	40	80*	46	70,8*
замужем	75	60	20	40	25	38,5
Одинокие	29	23,2	20	40	21	32,3
Нет сведений	21	16,8	10	20	5	7,7
Нет сведений	0	0	0	0	14	21,5

*p<0,05

О половых контактах с постоянным половым партнером длительностью до 1 года свидетельствовали 380 (39,9%) обследованных пациенток с папилломавирусной инфекцией, от 1 до 3 лет – 233 (24,5%) пациенток и более 3 лет – 339 (35,6%) пациенток с папилломавирусной инфекцией. Таким образом, достоверных различий по длительности отношений с постоянным половым партнером не было выявлено ($p>0,05$) (рис. 8).

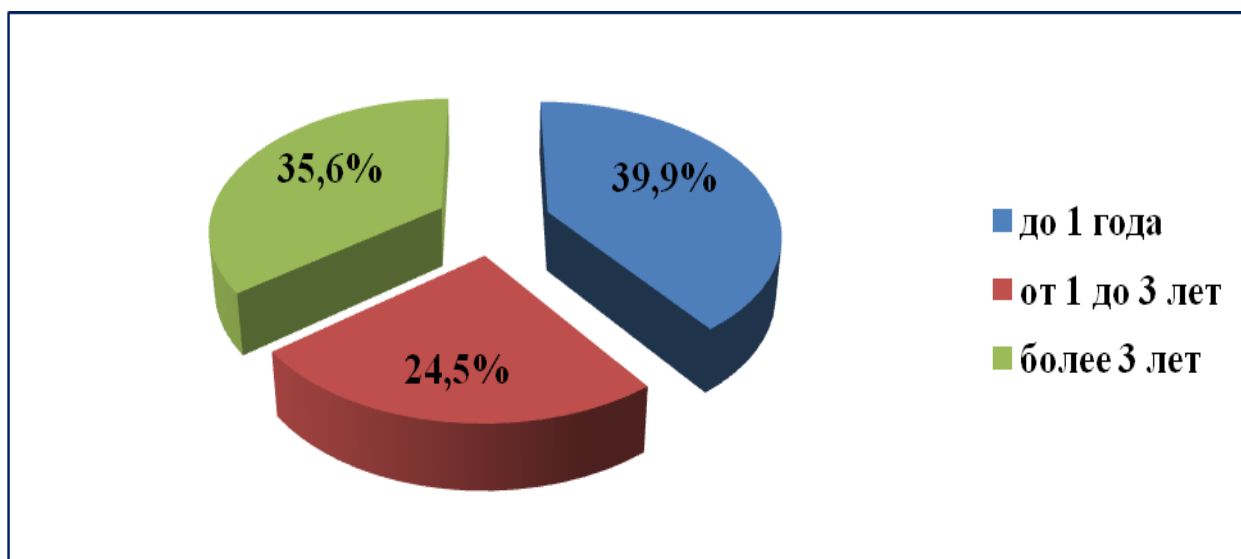


Рис. 8. Длительность половых отношений с постоянным половым партнером у пациенток с папилломавирусной инфекцией (n=952; 100%)

Таблица 12

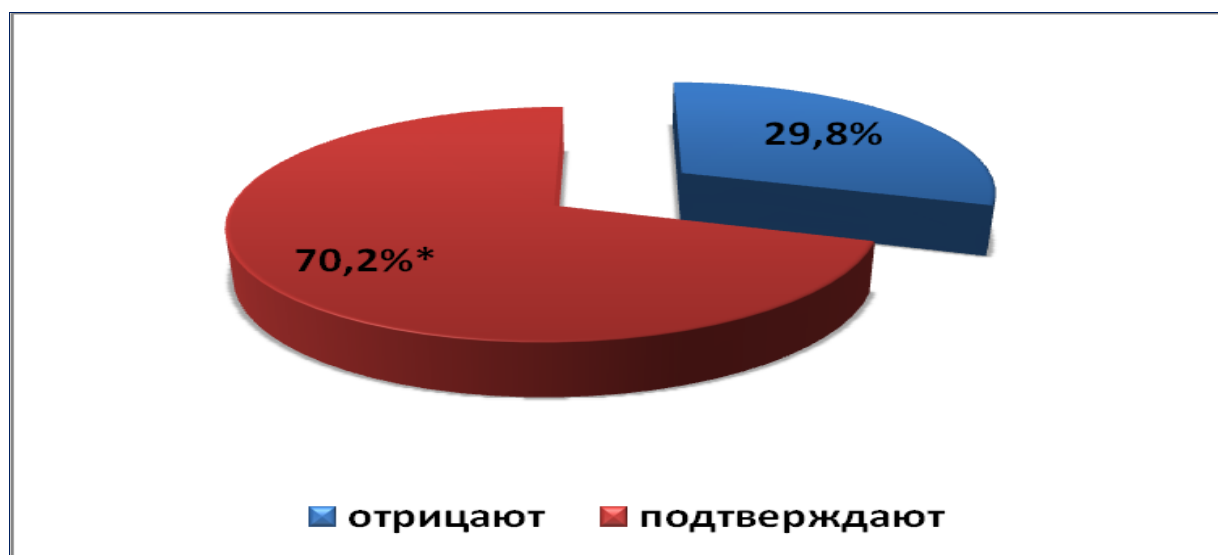
Длительность половых отношений у пациенток 1,2 и 3 групп

Длительность половых отношений	1 группа (n=125)		2 группа (n=50)		3 группа (n=65)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 1 года	62	49,6*	16	32	17	26,2
1-3 года	25	20	6	12	8	12,3
Более 3 лет	38	30,4	28	56*	40	61,5*

* $p<0,05$

О длительности половых отношений до 1 года с постоянным половым партнером свидетельствовали 49 (49,5%) пациенток 1 группы, 12 (33,3%) пациенток 2 группы и 9 (26,5%) пациенток 3 группы; о длительности от 1 до 3 лет – 20 (20,2%), 4 (11,1%) и 4 (11,7%) пациентки соответственно; о длительности более 3 лет – 30 (30,3%), 20 (55,6%) и 21 (61,8%) пациентка соответственно (табл. 12).

При анализе анамнестических данных было установлено, что 668 (70,2%) пациенток с папилломавирусной инфекцией получали ранее лечение по поводу воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), в том числе вызванных инфекциями, передаваемыми половым путем. Остальные 284 (29,8%) пациенток отрицали ВЗОМТ и ИППП в анамнезе или не обследовались ранее (рис. 9).



* $p < 0,05$

Рис. 9 Инфекции, передаваемые половым путем в анамнезе у пациенток с папилломавирусной инфекцией (n=952; 100%)

О наличии инфекций, передаваемых половым путем, в анамнезе свидетельствовали 61 (48,8%) пациентка 1 группы, 29 (58%) пациенток 2 группы и 24 (36,9%) пациенток 3 группы; отрицали ИППП в анамнезе 29 (23,2%), 12 (24%) и 4 (6,2%) пациентки соответственно; не обследовались на ИППП ранее – 35 (28%), 9 (18%) и 37 (56,9%) пациенток соответственно (табл. 13).

Инфекции, передаваемые половым путем в анамнезе
у пациенток 1,2 и 3 групп

ИППП в анамнезе	1 группа (n=125; 100%)		2 группа (n=50; 100%)		3 группа (n=65; 100%)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Подтверждают	61	48,8	29	58*	24	36,9
Отрицают	29	23,2	12	24	4	6,2
Не знают, либо не были обследованы ранее	35	28	9	18	37	56,9*

*p<0,05

Таким образом, около половины пациенток 1 группы (61; 48,8%) и более половины пациенток 2 группы (29; 58%) подтверждали в анамнезе инфекции, передаваемые половым путем, а более половины пациенток 3 группы (37; 56,9%) не знали о наличии ИППП в анамнезе или отрицали обследование на ИППП ранее.

3.4 Субъективные и объективные проявления папилломавирусной инфекции у обследованных пациенток

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

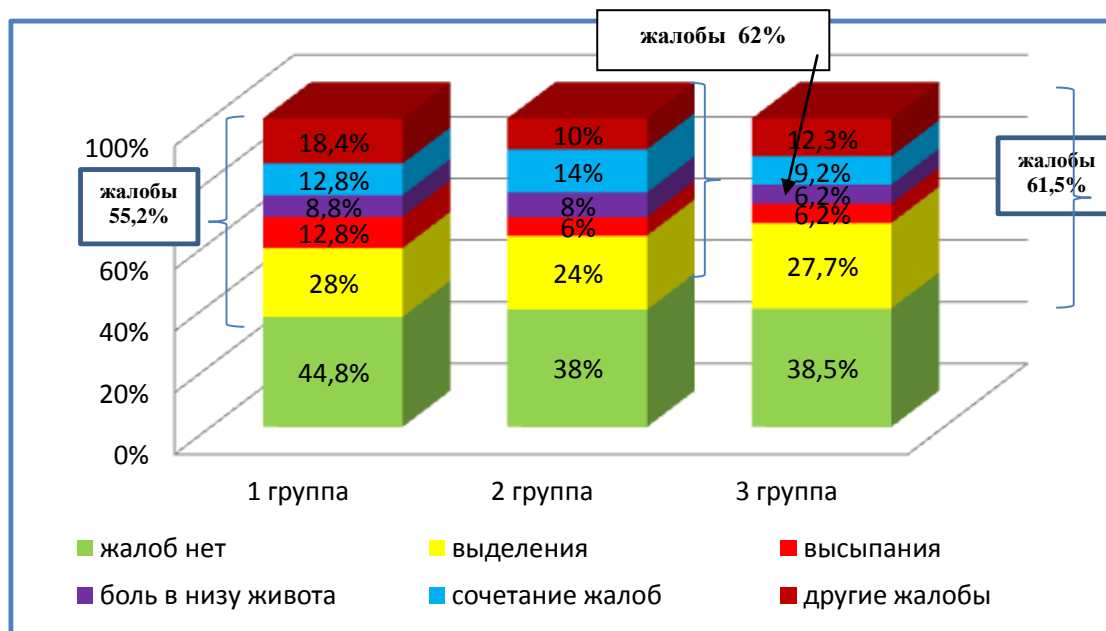
контактах, зуд и жжение в области половых органов – 87; 9,1%). Сочетание вышеуказанных жалоб наблюдалось у 110 (11,6%) пациенток. Таким образом, достоверно большая часть женщин, инфицированных ВПЧ, обратились к дерматовенерологу с симптомами урогенитальных заболеваний, неспецифичными для ПВИ или с целью обследования (45,6% и 41,5% соответственно) (рис. 10).



Рис. 10 Распределение пациенток по характеру субъективных проявлений (n=952; 100%)

При анализе причин обращения за медицинской помощью пациенток 1,2 и 3 групп было установлено, что 56 (44,8%) пациенток 1 группы, 19 (38%) пациенток 2 группы и 25 (38,4%) пациенток 3 группы не предъявляли жалоб со стороны мочеполовой системы. На наличие выделений из половых путей указывали 35 (28%) пациенток 1 группы, 12 (24%) пациенток 2 группы и 19 (29,2%) пациенток 3 группы, на высыпания в области половых органов – 16 (12,8%), 3 (6%) и 4 (6,2%) пациенток соответственно. При этом у 13 (10,4%) пациенток 1 группы высыпания были вызваны наличием аногенитальных бородавок, у 3 (2,4%) – проявлениями генитального герпеса, у пациенток 2 и 3 групп – только проявлениями генитального герпеса. Жалобы на болевые ощущения в нижней части живота предъявляли 11 (8,8%) пациенток 1 группы, 8 (10%) пациенток 2 группы и 4 (6,2%) пациентки 3 группы. Сочетание вышеуказанных жалоб было установлено у 17 (12,8%), 7 (14%) и

6 (9,2%) пациенток соответственно. Другие жалобы (зуд, жжение в области половых органов, нарушение менструального цикла, изменение характера менструации и др.) отмечали 23 (18,4%) пациентки 1 группы, 8 (10%) – 2 группы и 13 (13%) – 3 группы (рис. 11).



$p > 0,05$

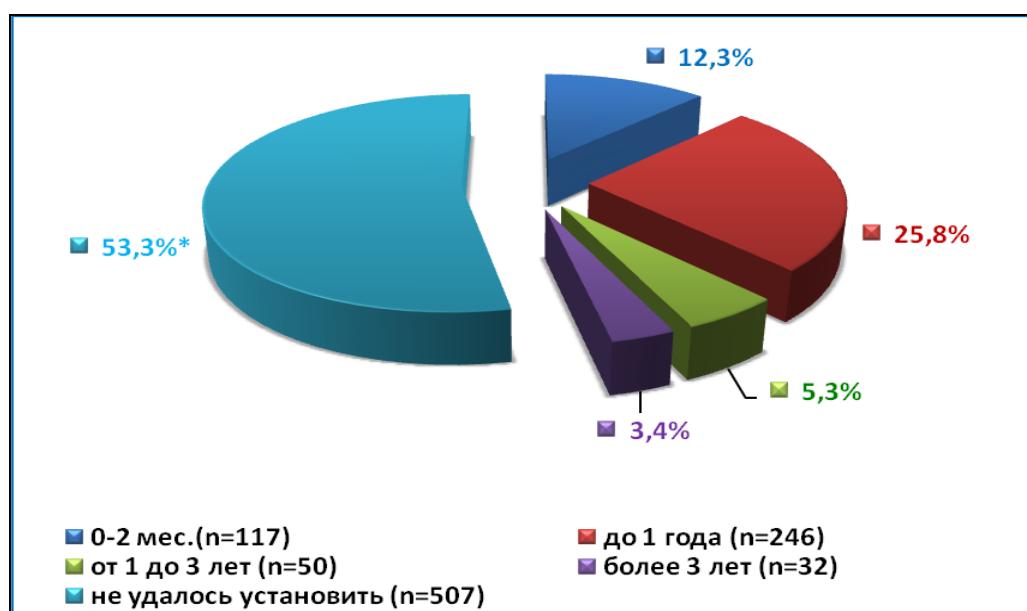
Рис. 11 Характер субъективных проявлений у пациенток 1,2 и 3 групп

Таким образом, достоверных различий по характеру субъективных проявлений у пациенток 1,2 и 3 групп не выявлено. При этом, большая часть пациенток 1 группы (112; 89,6%) не предъявляли жалоб на высыпания в области половых путей, несмотря на наличие аногенитальных бородавок.

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 идентификацией ВПЧ высокого онкогенного риска у полового партнера, 24 (15,8%) – в связи с идентификацией ВПЧ высокого онкогенного риска при ранее проведенном обследовании, 9 (5,9%) – в связи с выявлением других 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 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 лиц мужского пола была осведомлена об инфицировании ВПЧ ($p < 0,0001$), при этом была установлена низкая частота обращаемости мужчин к дерматовенерологу с целью профилактического обследования по сравнению с женщинами (1,3% и 15,4% соответственно).

Согласно данным анамнеза, из 952 женщин с папилломавирусной инфекцией 507 (53,3%) пациентки не смогли точно указать продолжительность инфицирования ВПЧ, 117 (12,3%) пациенток считали себя больными в течение 2 месяцев, 246 (25,8%) пациенток – от 2 месяцев до 1 года, 50 (5,3%) пациенток – от 1 до 3 лет и 34 (3,2%) пациентки – более 3 лет (рис. 12).



* $p < 0,05$

Рис. 12 Продолжительность заболевания у пациенток с папилломавирусной инфекцией (n=952; 100%)

Таким образом, более половины пациенток (507; 53,3%) не знали об инфицировании вирусами папилломы человека.

При изучении особенностей клинического течения заболевания установлено, что у пациенток с папилломавирусной инфекцией доминировала персистирующая инфекция (109; 62,3%) по сравнению с транзиторной (66; 37,7%) ($p=0,003$), в том числе у пациенток 1 группы ((50; 40%) и (75; 60%), $p<0,001$), и у пациенток 2 группы (16 (33%) и 34 (68%) соответственно ($p<0,001$) (табл. 14).

Таблица 14

Удельный вес транзиторной и персистирующей папилломавирусной инфекцией у пациенток 1 и 2 групп

Группы сравнения	Транзиторная		Персистирующая*		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Всего (n=175; 100%)	66	37,7	109	62,3*	0,003*
1 группа (n=125; 100%)	50	40	75	60*	<0,001*
2 группа (n=50; 100%)	16	33	34	68*	<0,001*

* $p<0,05$

При физикальном обследовании женщин было установлено, что из 767 лиц женского пола с манифестными проявлениями папилломавирусной инфекции у 548 (71,5%) пациенток папилломатозные высыпания локализовались в области вульвы, у 24 (3,1%) – на слизистой оболочке влагалища, у 2 (0,3%) – в анальной области, у 1 (0,2%) – в области наружного отверстия уретры.

Сочетанная локализация высыпаний наблюдалась у 192 (25%) пациенток, в том числе у 116 (15,1%) пациенток на вульве и слизистой оболочке влагалища, у 28 (3,6%) – в области промежности (из них у 17 в области вульвы и промежности, у 5 – вульвы, промежности и ануса, у 5 – вульвы, влагалища и промежности, у 1 – вульвы, влагалища, промежности и ануса), у 22 (2,9%) – в области наружного отверстия уретры (из них у 20 (2,6%) в том числе в области вульвы, у 2 (0,3%) – на слизистой вагинальных

складок), у 13 (1,7%) – в анальной области (из них у 3 (0,4%) в том числе в области вульвы, у 5 (0,7%) – вульвы и промежности, у 5 (0,7%) – вульвы, промежности и ануса), у 7 (0,9%) – на слизистой оболочке шейки матки (в том числе у 6 (0,8%) – в области вульвы, у 1 (0,1%) – вульве, слизистой влагалища и больших половых губ), у 3 (0,4%) – на вульве и задней спайке, у 2 (0,3%) – на вульве и наружной поверхности больших половых губ, у 1 (0,2%) пациентки – в области вульвы и ягодиц (табл. 15).

Таблица 15

Локализация аногенитальных бородавок и площадь поражения у пациенток с папилломавирусной инфекцией

Локализация аногенитальных бородавок	Площадь поражения аногенитальными бородавками (см ²)						всего	
	<2,5		2,5 – 4,5		>4,5			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
вульва	271	35,3*	68	8,9	209	27,3	548	71,5*
сочетанное расположение	97	12,6	22	2,9	73	9,5	192	25*
влагалище	18	2,3	3	0,4	3	0,4	24	3,1
другая локализация	2	0,3	0	0	1	0,1	3	0,4
всего	388	50,6	93	12,1	286	37,3	767	100

*p< 0,05

У 388 (50,6%) пациенток площадь поражения не превышала 2,5 см², у 286 (37,3%) – была более 4,5 см², у 93 (12,1%) пациенток – составляла от 2,5 до 4,5 см².

По данным физикального осмотра пациенток 1 группы было установлено, что аногенитальные бородавки локализовались в области вульвы у 85 (68%) пациенток, на слизистой оболочке влагалища – у 3 (2,4%) пациенток; сочетанное расположение аногенитальных бородавок

наблюдалось у 37 (29,6%) пациенток: на вульве и слизистой оболочке влагалища – у 19 (15,2%), на вульве и в области наружного отверстия уретры – у 5 (4%), на вульве и промежности – у 5 (4%), на вульве, слизистой оболочке влагалища и промежности – у 4 (3,2%), на вульве, промежности и в анальной области – у 1 (0,8%), на вульве и больших половых губах – у 1 (0,8%), в области промежности и ануса – у 1 (0,8%) пациентки.

Достоверных различий по площади поражения аногенитальными бородавками выявлено не было: у 61 (48,8%) пациентки площадь поражения составила до 2,5 см², у 20 (16%) – от 2,5 до 4,5 см², у 44 (35,2%) пациенток – более 4,5 см² (табл. 16).

Таблица 16

Локализация аногенитальных бородавок
и площадь поражения у пациенток 1 группы (n=125; 100%)

Локализация аногенитальных бородавок	Площадь поражения аногенитальными бородавками (см ²)						всего	
	До 2,5		2,5 – 4,5		Более 4,5			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
вульва	40	32	13	10,4	32	25,6	85	68*
влагалище	2	1,6	1	0,8	0	0	3	2,4
сочетанное расположение	19	15,2	6	4,8	12	9,6	37	29,6
всего	61	48,8	20	16	44	35,2	125	100

*p< 0,05

Таким образом, достоверно чаще у пациенток 1 группы аногенитальные бородавки локализовались на вульве (85; 68%) и около половины пациенток (48,8%) имели площадь поражения аногенитальными бородавками до 2,5 см².

Из 79 лиц мужского пола с манифестными проявлениями ПВИ у 36 (45,6%) больных 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 (8,9%) – в анальной области, у 1 (1,3%) – в области препуциального мешка, у 1 (1,3%) – в области уретрального отверстия, у 1 (1,3%) – на уздечке полового члена. Сочетанное расположение было выявлено у 3 (3,9%) мужчин: на крайней плоти и головке полового члена – у 1 (1,3%) пациента, на коже полового члена и в анальной области – у 1 (1,3%) и на коже полового члена и в области уретрального отверстия – у 1 (1,3%) пациента (табл.17).

Таблица 17

Локализация аногенитальных бородавок у лиц мужского пола с манифестными проявлениям ПВИ (n=79; 100%)

Локализация аногенитальных бородавок	Всего лиц мужского пола с аногенитальными бородавками	
	абс.	%
крайняя плоть	36	45,6*
тело полового члена	18	22,9
головка полового члена	12	15,2
анальная область	7	8,9
сочетанная локализация	3	3,8
другая локализация	3	3,8

*p< 0,05

Таким образом, согласно данным клинического осмотра, основной локализацией аногенитальных бородавок у женщин являлась область вульвы (71,5%), у мужчин – крайняя плоть (45,6%), тело полового члена (22,9%) и головка полового члена (15,2%).

Резюмируя вышеизложенное, можно утверждать, что пациентки с манифестными проявлениями папилломавирусной инфекции достоверно чаще находились в возрасте до 25 лет (56,8%). пациентки с латентными и субклиническими формами папилломавирусной инфекции - в возрасте от 25 до 35 лет и старше (50%).

Большая часть пациенток с манифестными проявлениями папилломавирусной инфекции (89,6%) не предъявляли жалоб на высыпания в области половых путей, несмотря на наличие аногенитальных бородавок, не подозревая о наличии папилломавирусной инфекции.

В результате изучения особенностей клинического течения папилломавирусной инфекции у пациентов различных возрастных групп и гендерной принадлежности установлено, что папилломавирусная инфекция достоверно чаще выявлялась у лиц в возрасте до 35 лет (971; 87,9%): у женщин в возрасте младше 25 лет (50,6%; $p < 0,001$), у мужчин (51,3%) – в возрасте от 25 до 35 лет ($p = 0,014$). У женщин в возрасте до 25 лет достоверно чаще регистрировались манифестные формы заболевания (56,8%; $p < 0,001$), у женщин в возрасте от 25 до 35 лет – субклинические и латентные формы папилломавирусной инфекции (50%; $p = 0,008$). У лиц женского пола выявлено существенное преобладание манифестных форм папилломавирусной инфекции (80,6%) над латентными формами (19,4%), у лиц мужского пола манифестные и латентные формы определяли одинаково часто (52% и 48% соответственно). У женщин, инфицированных ВПЧ высокого онкогенного риска, папилломавирусная инфекция характеризовалась манифестными проявлениями (37,2%; $p = 0,009$), у мужчин (48%) – латентными формами инфекционного процесса ($p = 0,001$).

ГЛАВА 4

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ВИРУСОВ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА И ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАВАЕМЫХ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ, У ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ. КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СОДЕРЖАНИЯ ВИРУСОВ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА ВЫСОКОГО ОНКОГЕННОГО РИСКА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМАХ И ТЕЧЕНИИ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

4.1 Частота выявления генотипов вирусов 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, в том числе у 60 (48%) пациенток 1 группы и 28 (56%) пациенток 2 группы. У женщин с манифестными проявлениями папилломавирусной инфекции так же достоверно чаще выявляли ВПЧ 31 генотипа – у 34 (27,2%) пациенток, 33 генотипа – у 21 (16,8%) пациентки, 45 генотипа – у 19 (15,2%) пациентки по сравнению с женщинами с субклиническими и латентными формами папилломавирусной инфекции, у которых доминировало инфицирование ВПЧ 16 генотипа (28; 56%) ($p < 0,001$) (табл.18).

Частота выявления различных генотипов вирусов папилломы человека
высокого онкогенного риска у обследованных пациентов

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

*p<0,05

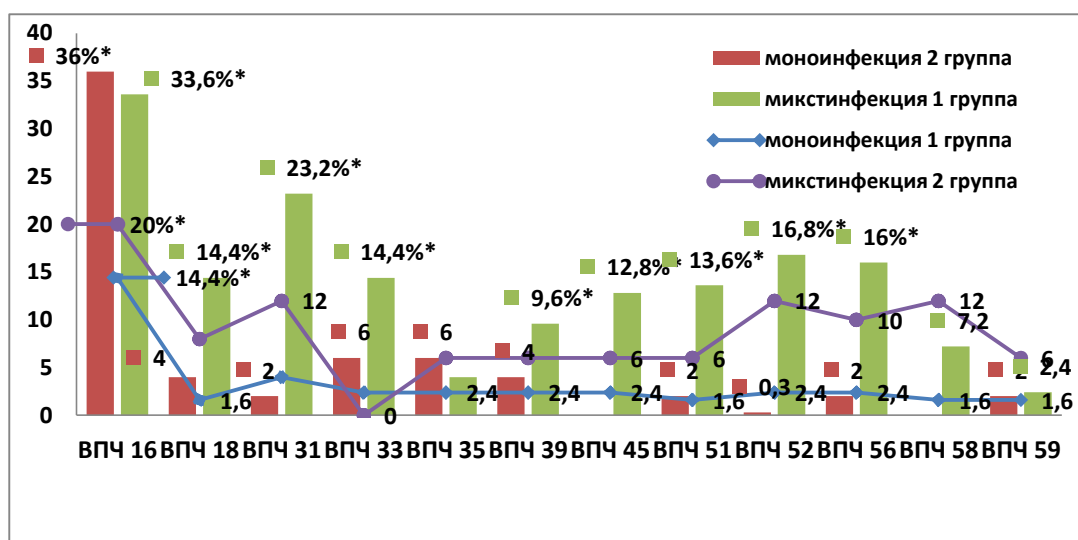
У пациенток 1 группы достоверно чаще, чем у пациенток 2 группы выявляли инфицирование двумя и более генотипами ВПЧ высокого онкогенного риска (у 76 (60,8%) и 17 (34%) пациенток соответственно) ($p<0,001$). У пациенток 2 группы, напротив, достоверно чаще регистрировалось инфицирование одним генотипом ВПЧ высокого онкогенного риска (33; 66,0%) ($p<0,001$). При этом не выявлено достоверных отличий идентификации одного генотипа ВПЧ у пациенток с латентной формой папилломавирусной инфекции (17; 34%) и субклинической формой ПВИ (16; 32%), а так же двух и более генотипов ВПЧ (8; 16%) и (9; 18%) соответственно (табл. 19).

Моно- и микст-инфекция ВПЧ высокого онкогенного риска у пациенток с папилломавирусной инфекцией 1 и 2 группы

ВПЧ высокого онкогенного риска	1 группа (n=125)		2 группа (n=50)		p
	абс.	%	абс.	%	
1 генотип ВПЧ (n=82)	49	39,2	33	66*	<0,001*
2 и более генотипов ВПЧ (n=93)	76	60,8*	17	34	<0,001*
p		<0,001*		0,005*	

*p< 0,05

При инфицировании одним генотипом у пациенток 2 группы ВПЧ 16 генотипа выявляли в 2 раза чаще, чем у пациенток 1 группы ((18; 36%) и (18; 14,4%) соответственно) и почти одинаково часто при инфицировании двумя и более генотипами ((18; 36%) и (42; 33,6%) соответственно) (рис. 13).



*p< 0,05

Рис. 13 Выявление ВПЧ высокого онкогенного риска у пациенток 1 и 2 группы (175; 100%)

У пациенток с латентной формой папилломавирусной инфекции ВПЧ 16 генотипа при моноинфицировании выявляли реже (8; 16%), чем у пациенток с субклинической формой ПВИ (10; 20%) и одинаково часто при микстинфицировании ((5; 10%) и (5; 10%) соответственно).

При микстинфицировании 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%) пациенток 1 группы и у 2 (11,8%) пациенток 2 группы, четыре генотипа – у 8 (10,5%) и 5 (29,4%) пациенток соответственно, пять генотипов – у 8 (10,5%) и 1 (5,9%) пациенток соответственно, шесть генотипов – у 1 (1,3%) и 1 (5,9%) пациенток соответственно (табл. 20).

Таблица 20

Частота выявления 2 и более генотипов ВПЧ высокого онкогенного риска
у пациенток 1 и 2 групп

ВПЧ высокого онкогенного риска	1 группа (n=76)		2 группа (n=17)	
	абс.	%	абс.	%
2 генотипа	42	55,3*	8	47*
3 генотипа	17	22,4	2	11,8
4 генотипа	8	10,5	5	29,4
5 генотипов	8	10,5	1	5,9
6 генотипов	1	1,3	1	5,9

*p< 0,05

При микстинфицировании у обследованных пациенток достоверно чаще выявляли инфицирование ВПЧ 18 генотипа – 22 (6,3%), 31 генотипа – 35 генотипа (10,2%), 33 генотипа – 18 (5,3%), 39 генотипа (4,3%), 45 генотипа – 19 (5,5%), 51 генотипа – 20 (5,8%), 52 генотипа – 27 (7,8%), 56 генотипа – 25 (7,3%), 58 генотипа – 15 (4,4%) по сравнению с выявлением данных генотипов при моно инфицировании – у 4 (1,2%), 6 (1,7%), 6 (1,7%), 5 (1,5%), 3 (0,9%), 3 (0,9%), 4 (1,2%), 4 (1,2%), 2 (0,6%) пациенток соответственно. При

инфицировании двумя и более генотипами ВПЧ также превалировал ВПЧ 16 генотипа (42 (33,6%) и 10 (20%) соответственно) в обеих группах пациенток. Так же при микстинфицировании у пациенток 1 группы превалировали ВПЧ 18 генотипа – 18 (14,4%), 31 генотипа – 29 (23,2%), 33 генотипа – 18 (14,4%), 39 генотипа – 12 (9,6%), 45 генотипа – 16 (12,8%), 51 генотипа – 17 (13,6%), 52 генотипа – 21 (16,8%), 56 генотипа – 20 (16%), 58 генотипа – 9 (7,2%) генотипов по сравнению с пациентками этой же группы при моноинфицировании (2 (1,6%), 5 (4%), 3 (2,4%), 3 (2,4%), 3 (2,4%), 2 (1,6%), 3 (2,4%), 3 (2,4%), 2 (1,6%) соответственно (табл. 21).

Таблица 21

Частота выявления генотипов ВПЧ при различных вариантах клинического течения ПВИ

	16		18		31		33		35		39		45		51		52		56		58		59	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Всего (n=344;100%)	88	25,6*	26	7,6	41	11,9	24	6,9	14	4,1	20	5,8	22	6,4	23	6,7	31	9	29	8,4	17	4,9	9	2,7
1 генотип (n=344; 100%)	36	10,5*	4	1,2	6	1,7	6	1,7	6	1,7	5	1,5	3	0,9	3	0,9	4	1,2	4	1,2	2	0,6	3	0,9
2 и > генотипов (n=344; 100%)	52	15,1	22	6,3*	35	10,2*	18	5,2*	8	2,4	15	4,3*	19	5,5*	20	5,8*	27	7,8*	25	7,3*	15	4,4*	6	1,7
1 группа (n=125; 100%)	60	48*	20	16	34	27,2*	21	16,8*	8	6,4	15	12	19	15,2*	19	15,2	24	19,2	23	18,4	11	8,8	5	10
2 группа (n=50; 100%)	28	56*	6	12	7	14	3	6	6	12	5	10	3	6	4	8	7	14	6	12	6	12	4	8
1 группа 1 генот.	18	14,4	2	1,6	5	4	3	2,4	3	2,4	3	2,4	3	2,4	2	1,6	3	2,4	3	2,4	2	1,6	2	1,6
1 группа 2 и >																								
2 группа 1 генот.	18	36*	2	4	1	2	3	6*	3	6	2	4	0	0	1	2	1	0,3	1	2	0	0	1	2
2 группа 2 и >																								
Транзит. 1 генотип	12	18,1	1	1,5	4	6	3	4,5	2	3	3	4,5	3	4,5	3	4,5	2	3	3	4,5	2	3	3	4,5
Транзит. 2 и >																								
Персист. 1 генотип	24	22	3	2,7	2	1,8	3	2,7	4	3,7	2	1,8	0	0	0	0	2	1,8	1	0,9	0	0	0	0
Персист. 2 и >																								
Транзиторная (n=66;100%)	21	31,8	6	9,1	9	13,6	5	7,6	8	12,1*	8	12,1	10	15,1	9	13,6	12	18,1	13	19,7	6	9,1	5	7,6
Персист. (n=109;100%)	67	61,5*	20	18,3*	32	29,4*	19	17,4*	6	5,5	12	11	12	11	14	12,8	19	17,4	16	14,6	11	10,1	4	3,7

*p< 0,05

Определенный интерес представляет изучение частоты выявления генотипов ВПЧ высокого онкогенного риска при различных результатах цитологического исследования. Так, выявление ВПЧ 16 генотипа не имело достоверных отличий при нормальных цитологических результатах – 42 (24,6%) и L-SIL – 33 (22,8%) и возрастало при онкологической патологии (от 13 (47%) при H-SIL до 8 (66,6%) при Cancer).

Таблица 22

Частота выявления генотипов ВПЧ при различных результатах
цитологических исследований

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

*p<0,05

При L-SIL выявляли достоверно часто не только ВПЧ 16 генотипа, но и ВПЧ 31 (21 (14,5%)) и 52 (17 (11,7%)) генотипов. При H-SIL сохранялись в равном количестве ВПЧ 31 и 52 генотипов – 3 (11%) и возрастало количество ВПЧ 33 генотипа – 6 (22%). При наблюдении за пациентками, у которых в динамике был выявлен рак шейки матки (n=10), ВПЧ 16 генотипа выявили у 8 (66,6%) больных, а ВПЧ 31 и 33 генотипов – у 2 (16,7%) больных (табл. 22).

При транзиторной папилломавирусной инфекции инфицирование одним генотипом ВПЧ высокого онкогенного риска выявляли чаще, чем при персистирующей инфекции (41 (62,1%) и 41 (37,6%) соответственно) (p=0,004) и чаще, чем при инфицировании двумя и более генотипами ВПЧ высокого онкогенного риска (25; 37,3%) (p=0,012). При персистирующей инфекции, напротив, чаще выявляли инфицирование двумя и более генотипами ВПЧ высокого онкогенного риска (68; 62,9%), чем при транзиторной ПВИ (25; 37,3%) (p=0,001) и чаще, чем инфицирование одним генотипом ВПЧ (41; 37,6%) (p<0,001) (табл. 23).

Таблица 23

Частота выявления ВПЧ высокого онкогенного риска
у пациенток с транзиторной и персистирующей ПВИ

ВПЧ высокого онкогенного риска	Транзиторная ПВИ (n=66; 100%)		Персистирующая ПВИ (n=109; 100%)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
1 генотип ВПЧ (n=82)	41	62,1*	41	37,6	0,004*
2 и более генотипов ВПЧ (n=93)	25	37,3	68	62,9*	0,001*
P		0,012*		<0,001*	

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.

Превалирование ВПЧ 16 генотипа при моноинфицировании было выявлено в основном у пациенток с субклинической формой папилломавирусной инфекции (14; 28%) по сравнению с пациентками, у которых папилломавирусная инфекция протекала в латентной форме (7; 14%) (табл. 24).

Таблица 24

Частота выявления моно и микстинфицирования ВПЧ высокого онкогенного риска у пациенток 1 и 2 группы с транзиторной и персистирующей папилломавирусной инфекцией

ВПЧ высокого онкогенного риска	1 группа (n=125; 100%)		2 группа (n=50; 100%)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Транзиторная 1 генотип ВПЧ	29	23,2	12	24*	0,910
Транзиторная 2 и более генотипов ВПЧ	21	16,8	4	8	0,133
	0,206		0,003*		
Персистирующая 1 генотип ВПЧ	20	16	21	42*	<0,001*
Персистирующая 2 и более генотипов ВПЧ	55	44*	13	26	0,027*
	<0,001*		0,091		

Элиминация ВПЧ высокого онкогенного риска через 6 месяцев была выявлена у 9 (13,4%) пациенток 1 группы и 9 (13,4%) пациенток 2 группы, от 6 до 12 месяцев – у 16 (23,9%) пациенток 1 группы, более 1 года – у 25

(37,3%) и 7 (10,6%) пациенток соответственно. Достоверно чаще выявляли элиминацию ВПЧ через 6-12 и более месяцев у пациенток 1 группы (75,8%), при этом не выявлено достоверных отличий при инфицировании одним, двумя и более генотипами ВПЧ высокого онкогенного риска.

Таблица 25

Характеристика транзиторной папилломавирусной инфекции
по длительности течения (n=66; 100%)

Группы сравнения	Всего		до 6 месяцев		от 6 до 12 месяцев		более 12 мес.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Всего	66	100	18	30,3	16	24,2	32	48,5
Моно инфекция	41	62,1*	14	21,2	8	12,1	16	24,2
Микст инфекция	25	37,9	4	6,0	8	12,1	16	24,2*
1 группа	50	75,8*	9	13,6	16	24,2*	25	37,9*
2 группа:	16	24,2	9	13,6	-	-	7	10,6
латентная;	10	15,2	5	7,6	-	-	5	7,6
субклини- ческая	6	9,0	4	6,0	-	-	2	3,0
1 группа 1 генотип ВПЧ	29	43,9*	8	12,1	8	12,1	13	19,7*
2 группа	9	13,6	6	9,0	-	-	3	4,5
1 генотип:	7	10,6*	4	6,0	-	-	3	4,5
латентная; субклини- ческая	2	3,0	2	3,0	-	-	-	-
1 группа 2 и >ВПЧ	21	31,8*	1	1,5	8	12,1	12	18,1*
2 группа	7	10,6	3	4,5	-	-	4	6,0
2 и >ВПЧ:	3	4,5	1	1,5	-	-	2	3,0
латентная; субклини- ческая	4	6,06	2	3,0	-	-	2	3,0

*p< 0,05

У пациенток 2 группы достоверно чаще выявляли элиминацию ВПЧ через 6 месяцев при инфицировании одним генотипом ВПЧ, в основном у пациенток с латентной формой папилломавирусной инфекции (7; 10,6%) (табл. 25).

Таким образом, преобладающим в структуре 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 транзиторным течением – 21 (31,8%) и доминировал при онкологической патологии (66,6%; $p < 0,001$). Клинические формы ПВИ с манифестными проявлениями (аногенитальные бородавки) 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 транзиторном течении инфекции (24%). При этом выявлено преобладание инфицирования одним генотипом ВПЧ высокого онкогенного риска (62,1%) при транзиторном течении папилломавирусной инфекции и двух и более генотипов ВПЧ – при персистирующей папилломавирусной инфекции (62,9%).

4.2 Количественные показатели содержания вирусов папилломы человека высокого онкогенного риска при различных вариантах клинического течения папилломавирусной инфекции

При инфицировании одним генотипом ВПЧ достоверных различий количественных показателей содержания ВПЧ высокого онкогенного риска у пациенток 1 и 2 группы не было выявлено: у пациенток 1 группы среднее значение количественных показателей содержания ВПЧ составило от 0,92 до 7 lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток, среднее $3,86 \pm 1,68$ (медиана 3,94), а у пациенток 2 группы – от 0,82 до 7,8 lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч

клеток, среднее $3,21 \pm 2,15$ (медиана 3,08) ($p=0,07$). Однако при инфицировании двумя и более генотипами ВПЧ достоверно более высокие количественные показатели содержания ВПЧ были выявлены у пациенток 2 группы (от 0,82 до 6,95 lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток, среднее $5,59 \pm 1,63$ (медиана 6,10)) по сравнению с пациентками 1 группы (от 0,92 до 7,46 lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток, среднее $4,67 \pm 1,51$ (медиана 4,79)) ($p=0,01$) (табл. 26).

Таблица 26

Количественные показатели содержания ВПЧ высокого онкогенного риска у пациенток с папилломавирусной инфекцией (lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток)

ВПЧ высокого онкогенного риска	1 группа (n=125)		2 группа (n=50)		p
	среднее \pm стандартное отклонение	медиана	среднее \pm стандартное отклонение	медиана	
1 генотип ВПЧ	$3,86 \pm 1,68$	3,94	$3,21 \pm 2,15$	3,08	0,07
2 и более типов ВПЧ	$4,67 \pm 1,51^*$	4,79	$5,59 \pm 1,63^*$	6,10	0,01*
p	0,008*		<0,001*		

При этом у пациенток с субклинической формой папилломавирусной инфекции среднее значение количественных показателей содержания ВПЧ высокого онкогенного риска составляло $4,21 \pm 2,13$ lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток (медиана 4,71) и не имело достоверных отличий по сравнению с количественными показателями содержания ВПЧ у пациенток с латентной формой папилломавирусной инфекции ($3,15 \pm 2,71$ lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток (медиана 1,88) ($p=0,271$)). Так же не выявлено достоверных отличий количественных показателей содержания ВПЧ высокого онкогенного риска у пациенток с латентными и субклиническими формами папилломавирусной инфекции при инфицировании одним генотипом:

2,38±2,09 lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток (медиана 1,03) и 3,29±2,05 lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток (медиана 3,92) (p=0,659); а так же двумя и более генотипами ВПЧ: 4,02±2,89 lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток (медиана 4,80) и 5,93±0,80 lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток (медиана 6,20) (p=0,375) соответственно.

Достоверно более высокие количественные показатели содержания ВПЧ высокого онкогенного риска определялись у пациенток с субклиническими формами папилломавирусной инфекции при инфицировании двумя и более генотипами по сравнению с инфицированием одним генотипом ВПЧ высокого онкогенного риска (p<0,001) (табл. 27).

Таблица 27

Показатели количественного содержания ВПЧ высокого онкогенного риска у пациенток с субклинической / латентной папилломавирусной инфекцией (lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток)

ВПЧ высокого онкогенного риска	латентная (n=10)		субклиническая(n=40)		p
	среднее ± стандартное отклонение	медиана	среднее ± стандартное отклонение	медиана	
всего	3,15±2,71	1,88	4,21±2,13	4,71	0,271
1 генотип ВПЧ	2,38±2,09	1,03	3,29±2,05	3,92	0,659
2 и более генотипов ВПЧ	4,02±2,89	4,80	5,93±0,80*	6,20	0,375
p	0,561		<0,001*		

При транзитном течении папилломавирусной инфекции среднее значение количественных показателей содержания ВПЧ высокого онкогенного риска составляли от 1,86 до 6,53 lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток, среднее – 3,68±2,0 (медиана 4,10) и было достоверно выше при инфицировании двумя и более генотипами ВПЧ высокого онкогенного риска

– $4,61 \pm 1,8$ (медиана 5,16) по сравнению с количественными показателями при инфицировании одним генотипом ВПЧ – $3,11 \pm 1,92$ (медиана 2,67) ($p=0,002$).

При персистирующем течении папилломавирусной инфекции среднее значение количественных показателей содержания ВПЧ высокого онкогенного риска определялось от 0,92 до 7,46 Ig копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток, среднее $4,61 \pm 1,61$ (медиана 4,73) и было достоверно выше по сравнению с количественными показателями содержания ВПЧ при транзитном течении папилломавирусной инфекции ($p=0,002$). Так же достоверно более высокие количественные показатели содержания ВПЧ высокого онкогенного риска были выявлены при инфицировании одним генотипом ВПЧ у пациенток при персистирующем течении – $4,09 \pm 1,76$ (медиана 4,00) по сравнению с инфицированием двумя и более генотипами ВПЧ у пациенток при транзитном течении – $3,11 \pm 1,92$ (медиана 2,67) ($p=0,02$) (табл. 28).

Таблица 28

Количественные показатели содержания ВПЧ высокого онкогенного риска у пациенток при транзитной и персистирующей папилломавирусной инфекции (Ig копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток)

ВПЧ высокого онкогенного риска	Транзиторная ПВИ (n=66; 100%)		Персистирующая ПВИ (n=109; 100%)		p
	среднее ± стандартное отклонение	медиана	среднее ± стандартное отклонение	медиана	
Всего	$3,68 \pm 2,0$	4,10	$4,61 \pm 1,61^*$	4,73	0,002*
Моноинфекция (1 тип ВПЧ) (n=82; 46,8%)	$3,11 \pm 1,92$	2,67	$4,09 \pm 1,76^*$	4,00	0,02*
Микстинфекция (2 и более типов ВПЧ) (n=93; 53,1%)	$4,61 \pm 1,8^*$	5,16	$4,92 \pm 1,44^*$	4,87	0,45
p	0,002*		0,013*		

При транзитной ПВИ у пациенток 1 группы достоверно более высокие показатели количественного содержания ВПЧ были выявлены при инфицировании одним генотипом ВПЧ высокого онкогенного риска ($3,95 \pm 1,63$ (медиана 5,16) lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток) по сравнению с пациентками 2 группы ($1,06 \pm 0,92$ (медиана 0,92) lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток) ($p < 0,001$) (табл. 29).

Таблица 29

Количественное определение содержания ВПЧ высокого онкогенного риска у пациенток 1 и 2 группы с транзитной папилломавирусной инфекцией (lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток)

ВПЧ высокого онкогенного риска	всего		1 группа		2 группа		p
	lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток	число	lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток	число	lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток	число	
Моноинфекция (1 генотип ВПЧ) (n=41)	$3,11 \pm 1,92$	2,67	$3,95 \pm 1,63^*$	4,1	$1,06 \pm 0,92$	0,92	<0,001*
Микстинфекция (2 и более генотипов ВПЧ) (n=66)	$4,61 \pm 1,8^*$	5,16	$4,56 \pm 1,82$	5,02	$4,44 \pm 2,53$	5,2	0,882
	0,002*		0,157		0,077		

Так же при папилломавирусной инфекции выявлена зависимость количественных показателей содержания ВПЧ высокого онкогенного риска от длительности персистенции вирусов. Достоверно выше количественные показатели содержания ВПЧ определялись при персистенции от 7 до 12 месяцев – $4,39 \pm 1,76$ (медиана 5,16) и более 12 месяцев – $4,23 \pm 1,79$ (медиана 4,43) по сравнению с показателями при элиминации ВПЧ в течение 6 месяцев – $2,28 \pm 1,83$ (медиана 1,27) lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток. У пациенток с субклинической формой папилломавирусной инфекции количественные показатели содержания ВПЧ высокого онкогенного риска были достоверно выше при длительности персистенции ВПЧ более 12

месяцев ($6,15 \pm 0,54$ Ig копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток (медиана 6,15) при инфицировании двумя и более генотипами ВПЧ по сравнению с количественными показателями содержания ВПЧ у пациенток с латентной формой ПВИ ($1,26 \pm 0,48$ Ig копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток (медиана 1,26) ($p=0,011$) (табл. 30).

Таблица 30

Количественное определение содержания ВПЧ высокого онкогенного риска при транзитной папилломавирусной инфекции (Ig копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток)

Варианты течения ПВИ	До 6 мес. (n=18; 30,3%)		От 6 до 12 мес. (n=16; 24,8%)		Более 12 мес. (n=32; 48, 5%)	
	среднее \pm стандартное отклонение	медиана	среднее \pm стандартное отклонение	медиана	среднее \pm стандартное отклонение	медиана
Всего (n=66; 100%)	2,28 \pm 1,83	1,27	4,39 \pm 1,76*	5,16	4,23 \pm 1,79*	4,43
Моно инфекция (n=41; 62,1%)*	2,23 \pm 1,87	1,03	3,75 \pm 1,86	4,17	3,72 \pm 1,7*	4,01
Микст инфекция (n=25; 37,9%)	2,55 \pm 1,93	2,20	4,77* 1,78	5,53	4,77 \pm 1,78	5,07
1 группа (n=50; 75, 8%)*	3,55 \pm 1,74*	3,92	4,53 \pm 1,72*	5,23	4,31 \pm 1,63	4,43
2 группа (n=16; 24,2%): - латентная ПВИ - субклиническая ПВИ	1,23 \pm 1,13 0,88 \pm 0,08 2,16 \pm 2,15	0,92 0,82 0,92	- - -	- - -	3,7 \pm 2,85 1,26 \pm 0,48 6,15 \pm 0,54*	3,68 1,26 6,15
1 группа моно инфекция (n=29; 43,9%)*	3,72 \pm 1,78	3,98	3,95 \pm 1,88	4,63	4,1 \pm 1,48	4,1
1 группа микст инфекция (n=21; 31,8%)	2,2		5,11 \pm 1, 43	5,53	4,54 \pm 1,82	4,65
2 группа моно инфекция (n=9; 13,6%): - латентная; - субклиническая	0,9 \pm 0,07 0,89 \pm 0,08 0,82	0,92 0,92 0,82	- - -	- - -	1,26 \pm 0,48 1,26 \pm 0,48 -	1,26 1,26 -

2 группа микст инфекция (n=7; 10,6%):	2,73± 2,70	2,73			6,15± 0,54**	6,15
- латентная;	0,82	0,82	-	-	-	-
- субклиническая	4,64		-	-	6,15± 0,54**	6,15

*p<0,05

При персистирующей инфекции количественные показатели содержания ВПЧ высокого онкогенного риска были достоверно выше при инфицировании двумя и более генотипами ВПЧ, особенно у пациенток 2 группы (5,95±0,81 (медиана 6,29) lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток) (p<0,001) (табл. 31).

Таблица 31

Количественное определение содержания ВПЧ высокого онкогенного риска у пациенток 1 и 2 группы с персистирующей папилломавирусной инфекцией (lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток)

ВПЧ высокого онкогенного риска	всего		1 группа		2 группа		p
Моноинфекция (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
Микстинфекция (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*
	0,013*		0,043*		0,002*		

Высокие количественные показатели содержания ВПЧ высокого онкогенного риска достоверно чаще определяли у пациенток с субклинической формой папилломавирусной инфекции, инфицированных двумя и более генотипами ВПЧ (5,93±0,80 lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч

клеток; медиана 6,20) по сравнению с количественными показателями содержания ВПЧ высокого онкогенного риска у пациенток, инфицированных одним генотипом ВПЧ ($3,29 \pm 2,05$ Ig копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток; медиана 3,92 ($p < 0,001$)) (табл. 32).

Таблица 32

Количественное определение содержания ВПЧ высокого онкогенного риска у пациенток с субклинической и латентной персистирующей папилломавирусной инфекцией (Ig копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток)

ВПЧ высокого онкогенного риска	Латентная ПВИ		Субклиническая ПВИ		p
Моноинфекция (1 генотип ВПЧ)	5,31±2,16	2,48	3,29±2,05	3,92	0,306
Микстинфекция (2 и более генотипов ВПЧ)	5,62±1,16	5,62	5,93±0,80*	6,20	0,780
	0,863		<0,001*		

Таким образом, у пациенток 1 и 2 групп транзиторная и персистирующая папилломавирусная инфекция определялись одинаково часто. При транзиторной папилломавирусной инфекции преобладало инфицирование одним генотипом ВПЧ высокого онкогенного риска, а при персистирующей папилломавирусной инфекции – двумя и более генотипами ВПЧ. При инфицировании одним генотипом ВПЧ высокого онкогенного риска достоверно чаще выявляли 16 генотип ВПЧ в обеих группах пациенток, количество выявления которого коррелировало с выраженностью патологического процесса по результатам цитологического исследования и составляло 66,6% при раке шейки матки. При онкологической патологии шейки матки так же были выявлены сочетания 16 и 31 генотипов ВПЧ – в 16,7% случаев и сочетание 31 и 33 генотипов ВПЧ – в 16,7% случаев

у пациенток с манифестными проявлениями ПВИ, а так же 33 генотип ВПЧ – в 10% случаев у пациенток с латентными и субклиническими формами ПВИ.

Количественные показатели содержания ВПЧ высокого онкогенного риска достоверно более высокие у лиц, инфицированных двумя и более генотипами ВПЧ ($4,84 \pm 1,54$ lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток; медиана 4,90 ($p < 0,0005$)), при субклинической / латентной формах ПВИ ($5,01 \pm 1,61$ lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток; медиана 5,21 ($p < 0,0007$)), персистирующем течении инфекции ($4,61 \pm 1,61$ lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток; медиана 4,73 ($p = 0,002$)) и длительности инфекционного процесса более 6 месяцев ($4,39 \pm 1,76$ lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток; медиана 5,16 ($p = 0,001$)).

4.3 Выявление генотипов вирусов папилломы человека высокого онкогенного риска в парах половых партнеров

С целью определения частоты выявления вирусов папилломы человека высокого онкогенного риска в парах половых партнеров было обследовано 57 мужчин – половых партнеров женщин с положительными результатами исследования на ВПЧ высокого онкогенного риска. Длительность половых отношений у обследованных пар составляла не менее 6 месяцев. Средний возраст мужчин составил $28,47 \pm 7,49$ (медиана 26) – от 20 до 57 лет и был достоверно выше, чем средний возраст женщин ($24,82 \pm 5,48$ (медиана 24) – от 18 до 45 лет) ($p = 0,004$) (табл. 33).

Таблица 33

Средний возраст обследованных пациентов

Пациенты групп сравнения	среднее \pm ст.отклонение	Медиана
Мужчины (n=57)	$28,47 \pm 7,49^*$	26
Женщины (n=57)	$24,82 \pm 5,48$	24

* $p < 0,05$

Согласно полученным данным, большая часть обследованных половых партнеров находились в возрасте до 35 лет: более половины женщин (54,4%) – в возрасте до 25 лет, более половины мужчин (50,9%) – в возрасте от 25 до 35 лет. Среди лиц в возрасте старше 35 лет доминировали мужчины (19,3%) по сравнению с женщинами (5,3%) (табл. 34).

Таблица 34

Возрастное распределение обследованных пациентов

Пациенты с ПВИ	< 25 лет		25-35 лет		>35	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Женщины (n=57)	31	54,4*	23	40,3	3	5,3
Мужчины (n=57)	20	35,1	29	50,9	8	14,0*

*p<0,05

Половые партнеры 38 (66,7%) пар не состояли в официальном браке, у половых партнеров 19 (33,4%) пар брак был зарегистрирован. О длительности половых отношений в течение 1 года свидетельствовали половые партнеры в 27 (47,4%) парах, от 1 до 3 лет – в 14 (24,6%) парах, более 3 лет – в 16 (28%) парах (табл. 35).

Таблица 35

Семейное положение и длительность отношений
в парах половых партнеров (n=57; 100%)

Длительность отношений	Отношения не зарегистрированы (n=38; 67,7%*)		Замужем/женаты (n=19; 33,4%)		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 1 года	21	36,8*	6	10,5	27	47,4*
От 1 до 3 лет	10	17,5	4	7	14	24,6
Более 3 лет	7	12,3	9	15,8	16	28

*p< 0,05

Из 57 обследованных пар ВПЧ высокого онкогенного риска были выявлены у обоих половых партнеров в 38 (67,7%) парах, а в 19 (33,3%) парах ВПЧ был выявлен только у женщин. Наличие аногенитальных бородавок было выявлено у 8 (14%) мужчин и 49 (85,9%) женщин. У лиц мужского пола достоверно чаще выявляли ВПЧ высокого онкогенного риска без клинических проявлений аногенитальных бородавок – 33 (57,9%) (табл. 36).

Таблица 36

Выявляемость ВПЧ высокого онкогенного риска
в парах половых партнеров

Показатели	Мужчины (n=57)		Женщины (n=57)	
	абс.	%	абс.	%
ВПЧ высокого онкогенного риска (всего)	38	67,7	57	100
Аногенитальные бородавки (всего)	8	14	49	85,9*
ВПЧ высокого онкогенного риска с аногенитальными бородавками	6	10,5	49	85,9*
ВПЧ высокого онкогенного риска без аногенитальных бородавок	33	57,9*	8	14
Аногенитальные бородавки без ВПЧ высокого онкогенного риска	2	3,5	0	0

*p< 0,05

Таким образом, в парах половых партнеров также достоверно чаще папилломавирусная инфекция протекала в латентной форме у лиц мужского пола (57,9%) по сравнению с лицами женского пола, у которых инфицирование ВПЧ высокого онкогенного риска сопровождалось клиническими проявлениями заболевания – 49 (85,9%).

У мужчин аногенитальные бородавки локализовались на коже полового члена (6; 75 %) достоверно чаще, чем на крайней плоти (2; 25 %) (табл. 37).

Таблица 37

Локализация аногенитальных бородавок у мужчин

Локализация	абс.	%
Кожа полового члена	6	75*
Крайняя плоть	2	25
Всего выявлено мужчин с аногенитальными бородавками	8	100

*p< 0,05

У женщин аногенитальные бородавки на вульве были выявлены у 35 (71,4 %) женщин, во влагалище – у 1 (2%), в анальной области – у 1 (2%). Сочетанное расположение аногенитальных бородавок выявили у 12 (24,5%) пациенток (табл. 38).

Таблица 38

Локализация аногенитальных бородавок у женщин

Локализация	абс.	%
Вульва	35	71,4*
Влагалище	1	2
Сочетанное расположение на вульве, промежности, в анальной области	12	24,5*
Анальная область	1	2
Всего выявлено женщин с аногенитальными бородавками	49	100

*p< 0,05

В парах половых партнеров у всех мужчин были выявлены единичные аногенитальные бородавки с площадью поражения до 2,5 см² (8; 100%). У женщин площадь поражения аногенитальными бородавками более 4,5 см²

регистрировалась у 17 (34,7%) женщин, от 2,5 до 4,5 см² – у 5 (10,2%) женщин (табл. 39).

Таблица 39

Сравнительная характеристика площади поражения аногенитальными бородавками у половых партнеров (см²)

Площадь поражения	мужчины		Женщины	
	абс.	%	абс.	%
До 2,5 см ²	8	100*	27	55
От 2,5 до 4,5 см ²	0	0	5	10,2*
Более 4,5 см ²	0	0	17	34,7*

*p < 0,05

Таким образом, у мужчин достоверно чаще выявляли аногенитальные бородавки с площадью поражения до 2,5 см² (8; 100%), а у женщин с площадью поражения более 4,5 см² (17; 34,7%).

В парах половых партнеров не было выявлено достоверных различий между ассоциациями различных генотипов ВПЧ высокого онкогенного риска. Инфицирование одним или двумя генотипами ВПЧ высокого онкогенного риска в парах половых партнеров определяли приблизительно одинаково. Инфицирование одним генотипом ВПЧ высокого онкогенного риска было выявлено у 18 (47,4%) мужчин и у 24 (42,1%) женщин (табл. 40).

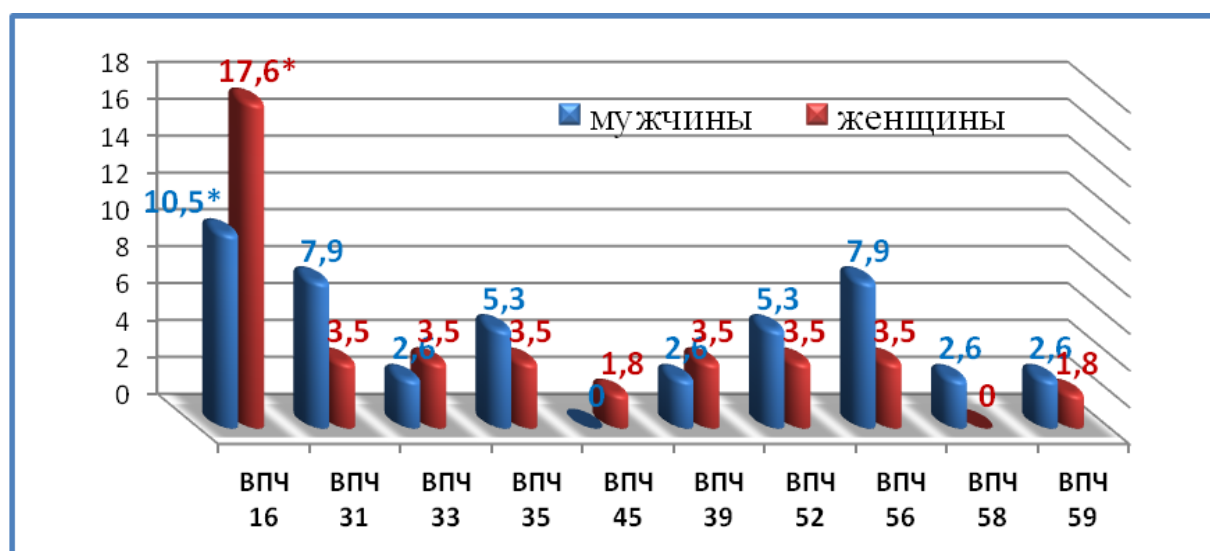
Таблица 40

Ассоциации различных генотипов ВПЧ высокого онкогенного риска в парах половых партнеров

Генотипы ВПЧ	Мужчины (n=37; 100%)		Женщины (n=57; 100%)	
	абс.	%	абс.	%
1 генотип ВПЧ	17	45,9*	24	42,4*
2 генотипа ВПЧ	13	35,1*	23	40,4*
3 генотипа ВПЧ	3	8,1	3	5,2
4 генотипа ВПЧ	3	8,1	3	5,2
5 генотипов ВПЧ	0	0	4	7,1
7 генотипов ВПЧ	1	2,7	0	0

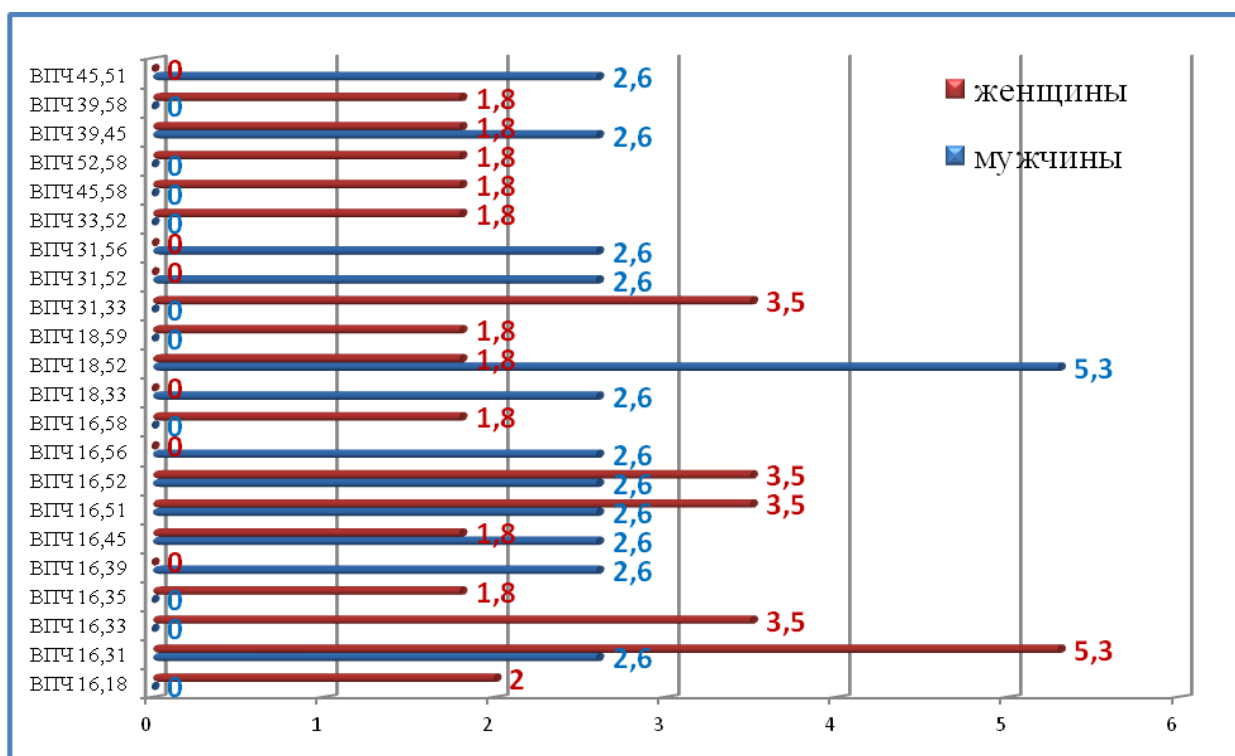
*p < 0,05

Необходимо отметить, что наиболее часто у лиц мужского пола и лиц женского пола определялся ВПЧ 16 генотипа – у 4 (10,5%) и 10 (17,6%) соответственно. Реже у лиц мужского пола выявляли 31 и 56 генотипы ВПЧ (3; 7,9%), а у лиц женского пола – сочетание 16 и 31 генотипов ВПЧ – у 3 (5,3%). Далее одинаково часто у лиц мужского пола определяли сочетание 35 и 52 генотипов ВПЧ – (2; 5,3 %) или 18 и 52 генотипов ВПЧ (2; 5,3%), а у лиц женского пола – моноинфекция 31,33,35,39,52,56 генотипами ВПЧ – (2; 3,5 %) или микстинфекция 16 и 18, 16 и 33, 16 и 51, 16 и 52, 31 и 33 типами ВПЧ- (2; 3,5 %) (рис. 14, 15).



* $p < 0,05$

Рис. 14 Инфицирование одним генотипом ВПЧ высокого онкогенного риска у половых партнеров



*p< 0,05

Рис. 15 Инфицирование двумя генотипами ВПЧ высокого онкогенного риска у половых партнеров.

При изучении совпадений по выявлению ВПЧ высокого онкогенного риска в парах половых партнеров установлено 25 (43,9 %) совпадений по одному генотипу ВПЧ и 8 (14%) совпадений по двум и более типам ВПЧ. Не было выявлено совпадений у 24 (43,1%) пар (табл. 41).

Таблица 41

Совпадения по ВПЧ высокого онкогенного риска
в парах половых партнеров (n=57; 100%)

Совпадения по ВПЧ высокого онкогенного риска						Нет совпадений	
по одному типу ВПЧ		по 2 и более типам ВПЧ		по всем типам ВПЧ			
абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
25	43,9*	8	14	14	24,6	24	42,1*

*p< 0,05

Таким образом, дискордантные результаты исследования ВПЧ высокого онкогенного риска у половых партнеров 57 обследованных пар

могут быть обусловлены различным клиническим течением папилломавирусной инфекции: преобладание у лиц мужского пола латентной формы заболевания (57,9%) по сравнению с лицами женского пола, у которых инфицирование ВПЧ высокого онкогенного риска сопровождалось клиническими проявлениями папилломавирусной инфекции (85,9%).

4.4 Частота выявления инфекций, передаваемых половым путем и условно – патогенных микробных ассоциаций у пациенток с различными вариантами клинического течения папилломавирусной инфекции

При физикальном обследовании клинические признаки вульвовагинита (гиперемия, отек слизистой оболочки вульвы и/или влагалища, патологические вагинальные выделения) выявлены у 41 пациентки с ПВИ (у 27 (21,6%) пациенток 1 группы и 14 (28%) пациенток 2 группы) и у 18 (27,7%) пациенток 3 группы. Клинические проявления цервицита (гиперемия, отек, рыхлость слизистой оболочки экто–и/или эндоцервикса, патологические выделения из цервикального канала) установлены у 122 пациенток с папилломавирусной инфекцией (у 88 (70,4%) пациенток 1 группы и 34 (68%) пациенток 2 группы) и 44 (67,7%) пациенток 3 группы. Псевдоэрозия слизистой оболочки шейки матки была выявлена у 119 пациенток с папилломавирусной инфекцией (у 89 (71,2%) пациенток 1 группы и 30 (60%) пациенток 2 группы) и 27 (41,5%) пациенток 3 группы (табл. 42).

Общая характеристика воспалительных изменений урогенитального тракта
у обследованных пациенток

Локализация признаков воспаления	ПВИ (n=175)		1 группа (n=125)		2 группа (n=50)		3 группа (n=65)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Вагинит	41	23,4	27	21,6	14	28	18	27,7
Цервицит	122	69,7*	88	70,4*	34	68*	44	67,7*
Другая локализация (уретрит, цистит)	1	0,6	1	0,8	0	0	1	1,5
Отсутствие клинико-лабораторных признаков воспалительного процесса	11	6,3	9	7,2	2	4	2	3,1

*p< 0,05

Таким образом, в структуре воспалительных заболеваний мочеполовой системы у всех обследуемых пациенток превалировал цервицит. При этом достоверных различий по частоте выявления воспалительных изменений урогенитального тракта у пациенток обследованных групп выявлено не было, но у пациенток с папилломавирусной инфекцией чаще выявляли эпителиальные изменения – псевдоэрозии шейки матки, что может служить фоном для развития онкологической патологии.

Папилломавирусная инфекция ассоциировалась с возбудителями инфекций, передаваемых половым путем и урогенитальными инфекциями у 154 (88%) женщин с папилломавирусной инфекцией, при этом одинаково часто у пациенток 1 группы (110; 88%) и 2 группы (44; 88%). Не было выявлено инфекционных агентов у 21 (12%) пациентки с папилломавирусной инфекцией, при этом одинаково часто у пациенток 1 группы (15; 12%) и пациенток 2 группы (6; 12%). У пациенток группы сравнения (3 группы) из 65 женщин 10 (15,4%) пациенток не имели инфекционных агентов на период наблюдения (табл. 43).

Общая характеристика выявления микробных ассоциаций
у обследованных пациенток

Всего	С микробными ассоциациями*		Без микробных ассоциаций		Условно-патогенные микробные ассоциации		Абсолютно-патогенные микробные ассоциации	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	Абс.	%
Всего с ПВИ (n=175)	154	88*	21	12	134	76,6*	41	23,4
1 группа (n=125)	110	88*	15	12	96	76,8*	29	23,2
2 группа (n=50)	44	88*	6	12	38	76*	12	24
3 группа (n=65)	55	84,6*	10	15,4	39	60*	26	40

*p< 0,05

Таким образом, удельный вес инфицирования урогенитальными микробными ассоциациями у пациенток с папилломавирусной инфекцией составил 88%, а у женщин, неинфицированных папилломавирусной инфекцией – 84,6%, что не имело достоверных отличий ($p=0,93$) и может быть связано с особенностями контингента, проходящего обследование в дерматовенерологическом учреждении.

Общее распределение инфекционных агентов по количеству выявления не отличалось у пациенток с папилломавирусной инфекцией и неинфицированных ПВИ пациенток.

Чаще выявляли инфицирование одним (45; 29,2%) и двумя инфекционными агентами (49; 31,8%) у пациенток с папилломавирусной инфекцией по сравнению с пациентками 3 группы – у 15 (23,1%) и у 18

(27,7%) пациенток соответственно, а у пациенток 3 группы – инфицирование тремя инфекционными агентами (19; 29,2%), но эти различия не имели высокой степени достоверности. Однако, из 16 (94,1%) пациенток 2 группы, у которых были выявлены микробные ассоциации, более одной трети (6; 35,3%) были инфицированы одновременно тремя инфекционными агентами по сравнению с остальными пациентками с папилломавирусной инфекцией. У пациенток с персистирующей папилломавирусной инфекцией, инфицированных двумя и более генотипами достоверно чаще выявляли три инфекционных агента (14; 20,6%) или четыре инфекционных агента (8; 11,8%) по сравнению с пациентками этой же группы, инфицированных одним генотипом ВПЧ (4; 9,8%) и (2; 4,9%) соответственно.

Наиболее часто регистрируемыми фоновыми микробными ассоциациями у пациенток с папилломавирусной инфекцией и пациенток 3 группы являлись условно-патогенные микроорганизмы, которые были выявлены в 66,7% у пациенток с манифестными проявлениями папилломавирусной инфекции, в 60,9% – у пациенток с латентными и субклиническими формами папилломавирусной инфекции и в 56,7% у пациенток 3 группы.

Несмотря на доминирование условно – патогенных микробных ассоциаций у пациенток 2 группы, инфицированных двумя и более генотипами ВПЧ (33; 71,1%), по сравнению с пациентками этой же группы, инфицированных одним генотипом ВПЧ (34; 53,1%) и более частое выявление при транзитном течении (99; 75,8%), в общей структуре папилломавирусной инфекции не обнаружено особенностей выявления условно – патогенных ассоциаций при различных вариантах клинического течения ПВИ. Обязатно – патогенные ассоциации так же не имели особенностей выявления при различных вариантах течения ПВИ, хотя были зафиксированы случаи более частого обнаружения у пациенток 2 группы (9; 19,6%), инфицированных двумя и более генотипами ВПЧ по сравнению

с пациентками этой же группы, инфицированными одним генотипом ВПЧ высокого онкогенного риска (табл. 44).

Таблица 44

Общая характеристика выявления инфекционных агентов
у обследованных пациенток

Пациентки с ПВИ	Условно – патогенные ассоциации*		Облигатно – патогенные ассоциации		Вирусные ассоциации	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Всего с ПВИ (n=371)	241	64,9	45	12,1	85	22,9
1 генотип (n=167)	98	58,7	18	10,8	51	30,5*
2 и > генотипов (n=204)	143	70,1*	27	13,2	34	16,7
1 группа (n=261)	174	66,7	30	11,5	57	21,8
2 группа (n=110)	67	60,9	15	13,6	28	25,5*
3 группа (n=157)	89	56,7	29	18,5	39	24,8
1 группа; 1 генотип (n=103)	64	62,1	12	11,7	27	26,2*
1 группа; 2 и > (n=158)	110	69,6	18	11,4	30	19
2 группа; 1 генотип (n=64)	34	53,1	6	9,4	24	37,5*
2 группа; 2 и > (n=46)	33	71,7*	9	19,6*	4	8,7
Транзит.; 1 генотип (n=103)	57	55,3	12	11,7	34	33*
Транзит.; 2 и > (n=58)	44	75,8*	7	12,1	7	12,1
Персист.; 1 генотип (n=63)	41	65,1	6	9,5	16	25,4*
Персист.; 2 и > (n=147)	99	67,3	20	13,6	28	19,1
Транзиторная (n=161)	101	62,7	19	11,8	41	25,5*
Персист. (n=210)	140	66,7	26	12,4	44	20,9

*p< 0,05

Вирусные ассоциации достоверно чаще выявляли при инфицировании одним генотипом ВПЧ (51; 30,5%) по сравнению с пациентками,

инфицированными двумя и более генотипами ВПЧ (34; 16,7%) у пациенток 1 группы (27; 26,2%) и 2 группы (28; 25,5%), при транзитном (34; 33%) и персистирующем (16; 25,4%) течении папилломавирусной инфекции. Так же вирусные ассоциации преобладали при транзитном течении ПВИ (41; 25,5%) по сравнению с выявлением облигатно – патогенных ассоциаций (44; 20,9%) (табл. 44).

Таким образом, микробные ассоциации выявляли приблизительно одинаково часто при различных вариантах течения папилломавирусной инфекции и у пациенток, неинфицированных ВПЧ. Условно-патогенные микробные ассоциации преобладали у всех обследованных пациенток.

При более детальном изучении выявления инфекционных агентов у обследованных пациенток обнаружено, что у пациенток с папилломавирусной инфекцией преобладали условно-патогенные микробные ассоциации (49; 28%) по сравнению с результатами исследований у пациенток 3 группы (8; 12,3%), у которых напротив чаще выявлялась *Mycoplasma genitalium* (18; 27,7%). У пациенток 2 и 3 группы не были обнаружены *Neisseria gonorrhoeae* и ВИЧ, у пациенток 3 группы не выявлены положительные результаты крови на *Lues*. В общей структуре пациенток, больных папилломавирусной инфекцией, не обнаружено достоверных отличий по выявлению микробных ассоциаций при инфицировании одним генотипом ВПЧ высокого онкогенного риска, двумя и более генотипами ВПЧ, а так же у пациенток 1 и 2 группы. Следует отметить, что у пациенток 2 группы, инфицированных двумя и более генотипами ВПЧ высокого онкогенного риска, достоверно чаще выявляли *G. Vaginalis* (11; 64,7%) по сравнению с остальными пациентками с папилломавирусной инфекцией, а так же *Candida* (6; 35,3%), микробные ассоциации по бактериологическому посеву (7; 41,2%), *Mycoplasma genitalium* (4; 23,5%), положительные результаты крови на *Lues* (2; 11,8%), *HCV* (1; 5,9%) по сравнению с пациентками 2 группы, инфицированных одним генотипом ВПЧ. Напротив, у пациенток 2 группы, инфицированных одним генотипом ВПЧ достоверно

чаще выявляли вирусные ассоциации, вызванные *HSV I,II* (11; 33,3%) и *CMV* (13; 39,4%). В общей структуре папилломавирусной инфекции так же не обнаружено особенностей выявления микробных ассоциаций при транзитном и персистирующем течении, хотя были некоторые особенности при моно и микстинфицировании ВПЧ. Так при транзитной папилломавирусной инфекции, вызванной одним генотипом ВПЧ, достоверно чаще выявляли *HSV I,II* (14; 34%), *CMV* (17; 41,5%) и *HCV* (3; 7,3%). При персистирующей папилломавирусной инфекции, вызванной двумя и более генотипами ВПЧ – *Candida* (18; 26,5%) и *Mycoplasma genitalium* (10; 14,7%) по сравнению с пациентками, инфицированными одним генотипом ВПЧ при персистирующем течении папилломавирусной инфекции (4; 9,8%) и (5; 12,2%) соответственно (табл. 45).

Частота выявления инфекционных агентов при различных вариантах клинического течения папилломавирусной инфекции

	Условно – патогенные микробные ассоциации								Облигатно – патогенные микробные ассоциации								Вирусные ассоциации									
	<i>Ureaplasma</i>		<i>G. vaginalis</i>		<i>Candida</i>		Микробные ассоц. по бакт. посеву		<i>Chlamydia trachomatis</i>		<i>Mycoplasma genitalium</i>		<i>Neisseria gonorrhoeae</i>		<i>Trichomonas vaginalis</i>		Полож. рез. крови на Lues		HSV I,II		CMV		HCV		ВИЧ	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Всего с ПВИ (n=175)	89	50,9	62	35,4	41	23,4	49	28*	14	8	20	11,4	2	1,1	3	1,7	6	3,4	31	17,7	40	22,8	11	6,3	3	1,7
3 группа (n=65)	37	56,9	25	38,5	19	29,2	8	12,3	10	15,4	18	27,7*	0	0	1	1,5	0	0	17	26,2	18	27,7	4	6,2	0	0
1 генотип (n=82)	39	47,6	25	30,5	13	15,9	21	25,6	6	7,3	7	8,5	0	0	1	1,2	4	4,9	19	23,2	26	31,7	5	6,1	1	1,2
2 и > генот. (n=93)	50	53,8	37	39,8	28	30,1	28	30,1	8	8,6	13	13,9	2	2,2	2	2,2	2	2,2	12	12,9	14	15,1	6	6,5	2	2,2
1 группа (n=125)	67	53,6	40	32	30	24	37	29,6	9	7,2	15	12	2	1,6	1	0,8	3	2,4	19	15,2	25	20	10	8	3	2,4
2 группа (n=50)	22	44	22	44	11	22	12	24	5	10	5	10	0	0	2	4	3	6	12	24	15	30	1	2	0	0
1 группа 1 генот. (n=49)	26	53,1	14	28,6	8	16,3	16	32,7	3	6,1	6	12,2	0	0	0	0	3	6,1*	8	16,3	13	26,5	5	10,2	1	2,1
1 гр.2 и> ген. (n=76)	41	53,9	26	34,2	22	28,9	21	27,6	6	7,9	9	11,8	2	2,6	1	1,3	0	0	11	14,5	12	15,8	5	6,6	2	2,6
2 группа 1 генот. (n=33)	13	39,4	11	33,3	5	15,2	5	15,2	3	9,1	1	3	0	0	1	3	1	3	11	33,3*	13	39,4*	0	0	0	0
2 гр.2 и> ген. (n=17)	9	52,9	11	64,7*	6	35,3*	7	41,2*	2	11,8	4	23,5*	0	0	1	5,9	2	11,8*	1	5,9	2	11,8	1	5,9*	0	0
Транзит. 1 генот. (n=41)	23	56,1	14	34,1	9	21,9	11	26,8	4	9,8	5	12,2	0	0	0	0	3	7,3	14	34*	17	41,5*	3	7,3*	0	0
Транзит. 2 и > (n=25)	15	60	10	40	10	40	9	36	3	12	3	12	0	0	0	0	1	4	2	8	5	20	0	0	0	0
Персист. 1 генот. (n=41)	16	39	11	26,8	4	9,8	10	24,4	2	4,9	2	4,9	0	0	1	2,4	1	2,4	5	12,2	8	19,5	2	4,9	1	2,4
Персист. 2 и > (n=68)	35	51,5	27	39,7	18	26,5*	19	27,9	5	7,4	10	14,7*	2	2,9	2	2,9	1	1,5	10	14,7	10	14,7	6	8,8	2	2,9
Транзиторная (n=66;100%)	38	57,5	24	36,4	19	28,8	20	30,3	7	10,6	8	12,1	0	0	0	0	4	6,1	16	24,2	22	33,3	3	4,5	0	0
Персист. (n=109;100%)	51	46,8	38	34,8	22	20,2	29	26,6	7	14	12	11	2	1,8	3	2,8	2	1,8	15	13,8	18	16,5	8	7,3	3	2,7

*p<0,05

Обращает на себя внимание, что при нормальных результатах цитологического исследования у 10 (11,5%) пациенток с ПВИ, при слабовыраженных интраэпителиальных изменениях (L-SIL) – у 9 (12,9%), при выраженных интраэпителиальных поражениях (H-SIL) – у 2 (11,7%) пациенток выявляли приблизительно одинаково часто выявляли практически здоровых женщин с отсутствием микробных ассоциаций на период наблюдения. При раке шейки матки пациентки с папилломавирусной инфекцией без микробных ассоциаций не были выявлены (табл. 46).

Таблица 46

Выявление микробных ассоциаций у пациенток с папилломавирусной инфекцией при цитологических изменениях эпителия шейки матки

Результаты цитологического исследования	Отсутствие микробных ассоциаций		Наличие микробных ассоциаций	
	абс.	%	абс.	%
Norma (n=87; 100%)	10	11,5	77	88,5
L-SIL (n=70; 100%)	9	12,9	61	87,1
ASC-US (n=1; 100%)	0	0	1	100
H-SIL (n=17; 100%)	2	11,8	15	88,2
Cancer (n=10; 100%)	0	0	10	100

*p<0,05

В общей структуре инфекционных агентов у всех пациенток с папилломавирусной инфекцией наблюдалось превалирование условно – патогенных микробных ассоциаций. У пациенток с выраженными интраэпителиальными изменениями (H-SIL) и раком шейки матки сохранялись фоновые микробные ассоциации, вызванные *G. Vaginalis*

(8; 26,7%) и (4; 23,5%) соответственно, а так же вирусные ассоциации, вызванные *CMV* (5; 16,7%) и (3; 17,5%) соответственно. У пациенток с раком шейки матки так же чаще выявляли *HSV I,II* (2; 11,8%) и *ВИЧ* (1; 5,9%) (табл. 47).

Таблица 47

Микробные ассоциации у пациенток с папилломавирусной инфекцией
при цитологических изменениях эпителия шейки матки

Микробные ассоциации	Norma (n=183;100%)		L-SIL (n=156;100%)		H-SIL (n=30;100%)		Cancer (n=17;100%)		ASC-US (n=2; 100%)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<i>Условно-патогенные ассоциации</i>	118	64,5*	104	66,7*	18	60*	9	52,9*	1	50*
<i>Ureaplasma</i>	42	22,9*	41	26,3*	5	16,7	2	11,8	1	50*
<i>G. vaginalis</i>	32	18	22	14,1	8	26,7*	4	23,5*	0	0
<i>Candida</i>	22	12	17	10,9	2	6,7	1	5,9	0	0
<i>Микробные ассоциации по бактер. посеву</i>	22	12	24	15,4	3	10	2	11,8	0	0
<i>Облигатно-патогенные ассоциации</i>	18	9,8	24	15,4	3	10	2	11,8	0	0
<i>Chlamydia trachomatis</i>	5	2,7	8	5,1	1	3,3	0	0	0	0
<i>Mycoplasma genitalium</i>	7	3,8	12	7,7	1	3,3	1	5,9	0	0
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0	0	1	0,6	1	3,3	1	5,9	0	0
<i>Trichomonas vaginalis</i>	2	1	1	0,6	0	0	0	0	0	0
<i>Положит. рез. крови на Lues</i>	4	2,1	2	1,2	0	0	0	0	0	0
<i>Вирусные ассоциации</i>	47	25,7*	28	17,9*	9	30*	6	35,3*	1	50*
<i>HSV I,II</i>	18	9,8	11	7,2	2	6,7	2	11,8*	0	0
<i>CMV</i>	24	13,1	10	6,4	5	16,7*	3	17,5*	1	50*
<i>HCV</i>	4	2,1	6	3,9	1	3,3	0	0	0	0
<i>ВИЧ</i>	1	0,5	1	0,6	1	3,3	1	5,9*	0	0

*p<0,05

Таким образом, неблагоприятными фоновыми микробными и вирусными ассоциациями у пациенток с папилломавирусной инфекцией

являются *G. Vaginalis*, *CMV*, *HSV I, II*, *ВИЧ*. Пациенты с вышеперечисленными инфекционными агентами требуют наблюдения, в том числе у смежных специалистов (гинекологов, инфекционистов, иммунологов) с целью коррекции лечения.

Показатели количественного содержания ВПЧ высокого онкогенного риска было несколько ниже у пациенток без инфекционных агентов и определялось от 0,82 до 7,27 lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток; среднее $4,07 \pm 1,76$ (медиана 4,42) и достоверно не отличались от показателей количественного содержания ВПЧ у пациенток с различными микробными ассоциациями – от 0,92 до 7,8 lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток; среднее $4,52 \pm 1,65$ (медиана 4,77) (табл. 48).

Таблица 48

Показатели количественного содержания ВПЧ высокого онкогенного риска у пациенток с наличием и отсутствием микробных ассоциаций (lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток)

Инфекционные агенты	Минимальное значение	Максимальное значение	Среднее± ст.отклонение	Медиана
Всего с микробными ассоциациями	0,92	7,80	$4,52 \pm 1,65$	4,77
Без микробных ассоциаций	0,82	7,27	$4,07 \pm 1,76$	4,42

p>0,05

Таким образом, при наблюдении за пациентками с папилломавирусной инфекцией исследование на ВПЧ высокого онкогенного риска целесообразно проводить после предварительного лечения сопутствующих микробных ассоциаций и после восстановления микрофлоры половых путей.

ГЛАВА 5

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ШЕЙКИ МАТКИ С КОЛИЧЕСТВЕННЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ВИРУСОВ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА ВЫСОКОГО ОНКОГЕННОГО РИСКА

5.1 Цитологические и кольпоскопические особенности поражения слизистой оболочки шейки матки у пациенток с папилломавирусной инфекцией

Цитологическое исследование соскобов со слизистой оболочки шейки матки было проведено 312 пациенткам в возрасте от 16 до 57 лет, средний возраст обследованных составил $26,96 \pm 7,84$ (медиана 25). Результаты цитологического исследования, соответствующие норме, были выявлены у 186 (59,6%) пациенток с папилломавирусной инфекцией, средний возраст которых составил $26,58 \pm 7,44$ лет (медиана 24); слабовыраженные интраэпителиальные поражения (L-SIL) были выявлены у 102 (32,7%) пациенток (средний возраст $26,68 \pm 7,85$ лет (медиана 25)); выраженные интраэпителиальные поражения (H-SIL) – у 22 (7,1%) пациенток (средний возраст $33,09 \pm 7,30$ лет (медиана 31)). Цитологические результаты ASC-US были выявлены у двух пациенток 26 и 56 лет с ВПЧ высокого онкогенного риска без аногенитальных бородавок, средний возраст $41,0 \pm 21,21$ (медиана 41). Рак шейки матки был выявлен у 11 (3,5%) пациенток из 22 пациенток с H-SIL в возрасте от 24 до 45 лет, средний возраст $33,40 \pm 6,59$ лет (медиана 31,5) (табл. 49).

Таким образом, пациентки с H-SIL находились в более старшем возрасте, чем пациентки, имевшие результаты цитологического исследования, соответствующие норме ($p < 0,001$).

Возрастные особенности пациенток с папилломавирусной инфекцией при различных результатах цитологического исследования (n=312; 100%)

Результаты цитологического исследования	Возраст	
	среднее \pm стандартное отклонение	медиана
Norma (n=186; 59, 6 %)	26,44 \pm 7,42	24
L-SIL (n=102; 32, 7%)	26,68 \pm 7,85	25
H-SIL (n=22; 7,1 %), из них	33,09 \pm 7,30*	31
Cancer (n=11; 3,5%)	33,40 \pm 6,59	31,5
ASC-US (n=2; 0, 6%)	41,0 \pm 21,21	41

*p<0,05

При проведении цитологического обследования пациенток 1 и 2 групп нормальные результаты цитологического исследования были выявлены у 87 (49,7%) пациенток с папилломавирусной инфекцией в возрасте от 16 до 49 лет, средний возраст 26,14 \pm 7,48 лет (медиана 25).

Слабо выраженные интраэпителиальные поражения были выявлены у 70 (40,0%) пациенток в возрасте от 17 до 52 лет, средний возраст 25,29 \pm 6,80 лет (медиана 24).

Выраженные интраэпителиальные поражения (H-SIL) были зафиксированы у 17 (9,7%) пациенток. в возрасте от 24 до 45 лет, средний возраст 31,88 \pm 7,03 лет (медиана 31) (табл. 50).

Возрастные особенности пациенток 1 и 2 групп
при различных результатах цитологического исследования (n=175; 100%)

Результат цитологического исследования	Возраст	
	среднее ± ст.отклонение	Медиана
Norma (n=87; 49,7%)	26,14±7,48	25
ASC-US (n=1; 0,6%)	26	
L-SIL (n=70; 40,0%)	25,29±6,80	24
H-SIL, в том числе 10 cancer (n=17; 9,7%)	31,88±7,03	31

*p<0,05

У пациенток 1 и 2 группы не выявлено достоверных различий цитологических результатов без патологии, со слабовыраженными (L-SIL) и выраженными (H-SIL) интраэпителиальными поражениями. Так, цитологические результаты без патологических изменений выявляли приблизительно одинаково часто у пациенток 1 и 2 групп: в 49,6 % у пациенток 1 группы и в 50 % случаев у пациенток 2 группы (p=0,96). Слабовыраженные интраэпителиальные поражения (L-SIL) у пациенток 1 группы были зафиксированы в 43,2% случаев, а у пациенток 2 группы – в 32% случаев (p=0,18). Цитологические результаты с выраженными интраэпителиальными поражениями (H-SIL) определялись у пациенток 2 группы (16%) несколько чаще, чем у пациенток 1 группы (7,2 %), но не имели достоверных различий (p=0,08) (табл. 51).

Таблица 51

Результаты цитологического исследования у пациенток 1 и 2 групп

Результат цитологического исследования	1 группа (n=125)		2 группа (n=50)		p
	абс	%	абс	%	
Norma	62	49,6	25	50,0	0,96
ASC-US	0	0	1	2,0	0,11
L-SIL	54	43,2	16	32,0	0,18
H-SIL, в том числе cancer	9	7,2	8	16	0,08

p>0,05

В возрастной группе младше 25 лет у пациенток 1 группы сравнения достоверно чаще определялись цитологические результаты без патологических изменений – 28,8 % (p=0,04) или цитологические результаты со слабовыраженными интраэпителиальными поражениями (L-SIL) – 28 % случаев (p=0,002) (табл. 52).

Таблица 52

Результаты цитологического исследования у пациенток

1 и 2 группы младше 25 лет

Результат цитологического исследования	<25 лет				p
	1 группа (n=125)		2 группа (n=50)		
	абс	%	абс.	%	
Norma	36	28,8*	7	14,0	0,04*
L-SIL	35	28,0*	3	6,0	0,002*
H-SIL, в том числе cancer	0	0	1	2,0	0,06

*p<0,05

Выраженные интраэпителиальные поражения (H-SIL) у пациенток 1 группы не были зафиксированы, а во 2 группе были выявлены у 1 пациентки 24 лет с раком шейки матки, последствием чего была экстирпация матки – 2% ($p=0,06$).

В возрастной группе 25-35 года у пациенток 1 и 2 группы статистически значимых различий цитологических исследований не выявлено (табл. 53).

Таблица 53

Результаты цитологического исследования пациенток
1 и 2 группы от 25-35 лет

Результат цитологического исследования	25-35 лет				p
	1 группа (n=125)		2 группа (n=50)		
	абс	%	абс.	%	
Norma (n=34)	22	16,8	12	24,0	0,27
ASC-US (n=1)	0		1	2,0	0,11
L-SIL (n=26)	18	14,4	8	16,0	0,79
H-SIL (n=10), в том числе 5 cancer	6	4,8	4	8,0	0,41

$p>0,05$

В возрастной группе старше 35 лет достоверно чаще определялись цитологические результаты без патологических изменений – 12% ($p=0,05$) и со слабовыраженными интраэпителиальными поражениями (L-SIL) – 10% ($p=0,002$) у пациенток 2 группы (табл. 54).

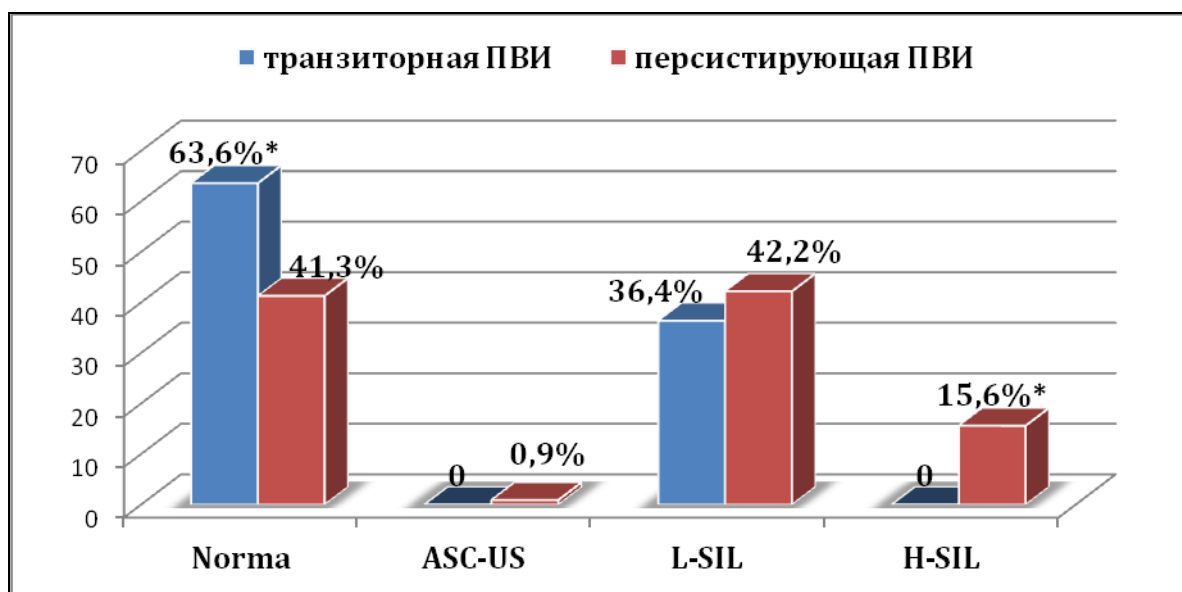
Результаты цитологического исследования у пациенток
1 и 2 группы >35 лет

Результат цитологического исследования	>35 лет				p
	1 группа (n=125)		2 группа (n=50)		
	абс.	%	абс.	%	
Norma (n=10)	4	3,2	6	12,0*	0,05*
L-SIL (n=6)	1	0,8	5	10,0*	0,002*
H-SIL (n=5), в том числе 3 cancer	3	2,4	2	4,0	0,57

*p<0,05

При выраженных интраэпителиальных поражениях (H-SIL) у пациенток 1 и 2 группы достоверных различий не выявлено (p=0,57).

У пациенток с транзиторным течением (n=66) цитологические результаты, соответствующие норме выявили у 42 (63,6%) пациенток с папилломавирусной инфекцией, что достоверно чаще, чем у пациенток с персистирующим течением (n=109) – у 45 (41,3%) пациенток (p=0,001). Слабовыраженные интраэпителиальные поражения (L-SIL), регистрировались у 24 (36,4%) пациенток с транзиторным течением и у 46 (42,2%) пациенток с персистирующим течением и не имели достоверных различий (p=0,398). Выраженные интраэпителиальные поражения (H-SIL) были выявлены только при персистирующем течении папилломавирусной инфекции – у 17 (15,6%) пациенток (p<0,001) (рисунок 16).



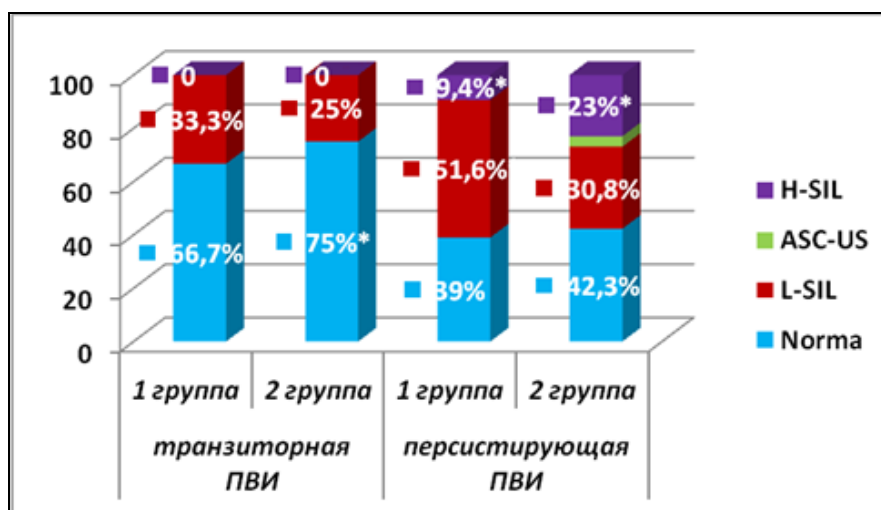
*p < 0,05

Рис. 16 Результаты цитологического исследования соскобов со слизистой оболочки шейки матки у пациенток при транзиторном и персистирующем течении папилломавирусной инфекции (%)

При отсутствии воспалительных изменений мочеполовой системы у всех пациенток с транзиторным течением папилломавирусной инфекции и от 50% пациенток 2 группы до 75% пациенток 1 группы при персистирующем течении отсутствовали видимые изменения шейки матки и были выявлены цитологические результаты без патологических изменений. Цитологические изменения со слабо выраженными интраэпителиальными поражениями (L-SIL) были выявлены только при персистирующем течении (от 25% пациенток 1 группы до 50% пациенток 2 группы) и так же не сопровождалась видимыми изменениями шейки матки. Выраженных интраэпителиальных изменений (H-SIL) у пациенток обеих групп не выявлено.

При изучении характера патологических изменений у пациенток с цервицитом в анамнезе установлено, что при транзиторном течении папилломавирусной инфекции псевдоэрозия шейки матки была выявлена у 19 (79,2%) пациенток 1 группы и 5 (62,5%) пациенток 2 группы, при персистирующем течении – у 57 (89,1%) и 19 (73,1%) пациенток

соответственно. При транзитном течении папилломавирусной инфекции цитологические результаты без патологических изменений (Norma) были выявлены у 16 (66,7%) пациенток 1 группы и у 6 (75%) пациенток 2 группы, цитологические результаты со слабо выраженными интраэпителиальными поражениями (L-SIL) – у 8 (33,3%) и 2 (25%) пациенток соответственно, выраженных интраэпителиальных изменений (H-SIL) не выявлено. У пациенток с персистирующим течением папилломавирусной инфекции цитологические результаты Norma были выявлены у 25 (39%) пациенток 1 группы, 11 (42,3%) пациенток 2 группы, L-SIL – у 33 (51,6%) и 8 (30,8%) пациенток, H-SIL – у 6 (9,4%) и 23 (15,4%) пациенток соответственно. Таким образом, у пациенток с цервицитом в анамнезе при транзитной папилломавирусной инфекции цитологические результаты без патологических изменений характерны для большинства пациенток (66,7% – 1 группа и 75% – 2 группа). При персистирующем течении достоверно чаще выявляли выраженные интраэпителиальные изменения (H-SIL), особенно у пациенток 2 группы по сравнению с пациентками при транзитном течении, у которых H-SIL, не были зарегистрированы (рис. 17).



*p<0,05

Рис. 17 Результаты цитологического исследования у пациенток, инфицированных ВПЧ высокого онкогенного риска с цервицитом

При обнаружении атипичных клеток при цитологическом исследовании и/или визуальном выявлении патологии шейки матки пациенткам проводилось расширенное кольпоскопическое исследование с

применением теста с раствором 3% уксусной кислоты (Acetic acid test) – для исключения патологических состояний (мозаика, пунктация, атипичные сосуды), теста с раствором Люголя (Lugol's test) или пробы Шиллера (Schiller's test) – для выявления йод – негативных аномальных зон и осуществления по показаниям биопсии и гистологического исследования.

По результатам кольпоскопического исследования нормальная кольпоскопическая картина (нормальная зона трансформации, многослойный плоский эпителий, метапластический эпителий, эктопия цилиндрического эпителия) были выявлены у всех клинически здоровых пациенток 3 группы и достоверно чаще наблюдались у пациенток 1 группы – у 57 (45,6%), чем 2 группы – у 10 (20%) ($p < 0,05$). Отличная от нормы кольпоскопическая картина регистрировалась у 68 (54,4%) и 40 (80%) пациенток соответственно ($p = 0,005$); в том числе слабовыраженные поражения (тонкий ацетобелый эпителий с неровными границами, нежная мозаика) – у 54 (43,2%) пациенток 1 группы и 13 (26%) 2 группы ($p < 0,05$), выраженные изменения (плотный ацетобелый эпителий, грубая мозаика) – у 9 (7,2%) и 8 (16%) соответственно ($p = 0,08$); другая кольпоскопическая картина (стеноз, полипы, эндометриоз, посттравматическая эрозия шейки матки) – у 5 (4%) и 19 (38%) пациенток соответственно ($p < 0,001$).

Таким образом, цитологические результаты без патологических изменений и со слабо выраженными интраэпителиальными поражениями достоверно чаще определялись у пациенток 1 группы в возрастной группе 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 ($p = 0,002$)).

Результаты цитологического исследования, соответствующие норме, достоверно чаще выявлялись у пациенток с транзитным течением папилломавирусной инфекции (63,6%), выраженные интраэпителиальные

поражения (H-SIL) – у пациенток с персистирующим течением инфекции (15,6%; $p < 0,05$).

5.2 Взаимосвязь количественных показателей содержания вирусов папилломы человека высокого онкогенного риска и цитологических особенностей поражения шейки матки у пациенток с папилломавирусной инфекцией

Количественные показатели содержания ВПЧ высокого онкогенного риска у пациенток с результатами цитологического исследования, соответствующими норме составили от 0,82 до 7,89; среднее $4,35 \pm 1,72$ lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток (медиана 4,40).

Цитологический результат ASC-US был выявлен у одной пациентки 26 лет с папилломавирусной инфекцией с количественными показателями содержания ВПЧ 4,8 lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток (ВПЧ 35 типа).

При слабо выраженных интраэпителиальных поражениях количественные показатели содержания ВПЧ высокого онкогенного риска составили от 1,23 до 7,46; среднее $4,56 \pm 1,58$ lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток (медиана 4,77). При выраженных интраэпителиальные поражения (H-SIL) – от 3,1 до 9,0; среднее $5,22 \pm 0,93$ lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток (медиана 5,46). У одной пациентки 37 лет с H-SIL выявлена интеграция ВПЧ в клетки с количественными показателями содержания ВПЧ 0 lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток (16 генотип ВПЧ) (табл. 55).

Результаты цитологического исследования и вирусная нагрузка у пациенток с папилломавирусной инфекцией (n=175; 100%)

Результат цитологического исследования	lg копий ДНК ВПЧ на 100 тыс.клеток	
	среднее ± ст.отклонение	медиана
Norma (n=87; 49,7%)	4,35±1,72	4,40
ASC-US (n=1; 0,6%)	4,80	
L-SIL (n=70; 40,0%)	4,56±1,58	4,77
H-SIL, в том числе 10 cancer (n=17; 9,7%)	5,22±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).

5.3 Критерии прогнозирования риска развития патологических процессов шейки матки, ассоциированных с вирусами папилломы человека высокого онкогенного риска

По результатам проведенного исследования были разработаны критерии формирования групп риска развития патологических процессов шейки матки, ассоциированных с вирусами папилломы человека высокого онкогенного риска, на основе учета особенностей клинического течения ПВИ и определения количественных показателей содержания ВПЧ высокого

онкогенного риска.

Учитывая корреляцию количественных показателей ВПЧ с выраженностью патологического процесса по результатам цитологического исследования, в группе риска находятся женщины с субклинической формой 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 и показателями количественного содержания ВПЧ высокого онкогенного риска более 5 lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток.

Низкий риск развития патологических процессов шейки матки, ассоциированных с вирусами папилломы человека высокого онкогенного риска, прогнозируется у пациенток с транзитным течением ПВИ, манифестной форме инфекции, инфицировании 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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на снижение показателей общей заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП) на территории Российской Федерации (РФ), заболеваемость аногенитальными бородавками остается на высоком уровне. Так, по данным официальной государственной статистики, уровень общей заболеваемости ИППП за период с 2003 по 2012 годы снизился на 54,6% (с 590,7 случаев на 100 000 населения до 267,9 случаев на 100 000 населения соответственно), а уровень заболеваемости аногенитальными бородавками – на 17,7% (с 31,6 случаев на 100 000 населения до 26,0 случаев на 100 000 населения) (Кубанова А.А. и соавторы, 2010, 2013). Официальными документами регистрации ИППП в РФ являются формы ежегодной государственной статистической отчетности: форма №9 «Сведения о заболеваниях, передаваемых преимущественно половым путем, грибковых кожных заболеваниях и чесоткой» (утверждена постановлением Госкомстата России от 10.09.2002 №175) и форма №34 «Сведения о больных заболеваниями, передаваемыми преимущественно половым путем, грибковыми, кожными заболеваниями и чесоткой» (утверждена постановлением Госкомстата России от 07.10.2003 №88). Однако в данных формах регистрируются только манифестные проявления папилломавирусной инфекции (ПВИ) без учета субклинических и латентных форм заболевания (Кузнецова Ю.Н. и соавторы, 2009; Соловьев А.М., 2011; Рахматулина М.Р., 2012).

Социально – экономическая значимость папилломавирусной инфекции обусловлена не только её широким распространением, но и возможностью развития онкологической патологии органов репродуктивной системы, ассоциированной с вирусами папилломы человека высокого онкогенного риска. Вирус папилломы человека, являющийся этиологическим агентом аногенитальных (венерических) бородавок, относится к высококонтагиозным мукозотропным и дерматотропным вирусам, передаваемым от человека к

человеку при оральном, генитальном и анальном половых контактах, а также контактно-бытовым и вертикальным путями. Учитывая ассоциацию вирусов папилломы человека высокого онкогенного риска с интраэпителиальными поражениями шейки матки, а также их прогрессией до инвазивного цервикального рака, существует серьезная угроза репродуктивному здоровью лиц, инфицированных вирусами папилломы человека.

В проведенном нами исследовании выяснена взаимосвязь клинического течения папилломавирусной инфекции от генотипа вируса папилломы человека и его количественных показателей.

Особенностью настоящего исследования явилось комплексное наблюдение за лицами женского пола, инфицированными вирусами папилломы человека высокого онкогенного риска и их половыми партнерами, основанное на онкологической настороженности, с учетом возрастных, социальных факторов и клинико – лабораторных исследований пациентов.

Основными методами клинико – лабораторного исследования были: микроскопический, культуральный, ПЦР (отделяемое/соскоб из уретры, влагалища), исследование серологических реакций и ИФА (сыворотка крови), а так же цитологическое исследование по Лейшман I (мазки из экзоцервикса и эндоцервикса).

Для изучения распространенности папилломавирусной инфекции у пациентов, обратившихся в дерматовенерологическое отделение с лечебной или профилактической целью, было проведено обследование 5 688 пациентов (3 502 женщин и 2 189 мужчин).

Полученные результаты свидетельствуют о широком распространении папилломавирусной инфекции у пациентов дерматовенерологических учреждений Московской области – 1104 (19,4%). При этом у 848 (14,9%) были выявлены аногенитальные бородавки, у 258 (4,5%) пациентов ВПЧ высокого онкогенного риска выявлялись при отсутствии клинических проявлений заболевания. Удельный вес ВПЧ высокого онкогенного риска

среди пациентов с аногенитальными бородавками составил 45,7%, Н-SIL – до 7,1% и рака шейки матки – до 3,5%. Это свидетельствует о необходимости использования критериев обследования на ВПЧ высокого онкогенного риска с целью профилактики онкологической патологии репродуктивной системы,

Половозрастные и социальные особенности изучены у 1 104 пациентов (952 женщин и 152 мужчин) с диагностированной папилломавирусной инфекцией, которые имели значимые различия по возрасту ($p < 0,0001$). При изучении возрастных особенностей оценка распределения данных проводилась с помощью теста Колмогорова–Смирнова, Вилкоксона и гистограммы с кривой нормального распределения. Поскольку принятые в КВО пациенты с папилломавирусной инфекцией по возрасту имели распределение отличное от нормального, использовались непараметрические сравнения.

Изучение клинического течения папилломавирусной инфекции и цитологических особенностей поражения слизистой оболочки шейки матки в зависимости от количественных показателей вирусов папилломы человека высокого онкогенного риска проведено у 175 пациенток женского пола, инфицированных ВПЧ высокого онкогенного риска, которые были разделены на группы:

1 группу составили 125 пациенток с клиническими (манифестными) формами папилломавирусной инфекции (аногенитальными бородавками);

2 группу составили 50 пациенток с субклиническими и латентными формами папилломавирусной инфекции.

Группу сравнения (3 группу) составили 65 пациенток, у которых при клиническом обследовании не выявлено аногенитальных бородавок, при лабораторном исследовании не были идентифицированы вирусы папилломы человека.

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 клинических проявлений ПВИ – для пациенток 1 группы; 3) идентификация ВПЧ высокого онкогенного риска и отсутствие клинических проявлений ПВИ – для пациенток 2 группы; 4) отрицательные результаты обследования на ВПЧ высокого онкогенного риска и отсутствие клинических проявлений ПВИ – для пациенток 3 группы.

Критерии исключения из исследования: 1) беременность, лактация; 2) сопутствующие соматические заболевания в стадии декомпенсации, в том числе верифицированный ранее рак шейки матки, онкологические заболевания.

Согласно полученным данным, большая часть пациентов с папилломавирусной инфекцией находилась в возрасте до 35 лет (971; 87,9%): более половины женщин – 482 (50,6%) – в возрасте до 25 лет, а мужчин – 78 (51,3%) – в возрасте от 25 до 35 лет. Среди лиц в возрасте старше 35 лет папилломавирусная инфекция регистрировалась с одинаковой частотой у женщин – 113 (11,9%) и мужчин – 20 (14,5%). Пациентки с манифестными проявлениями папилломавирусной инфекции преобладали в возрастной группе до 25 лет – 71 (56,8%), пациентки с латентными формами ПВИ – в возрастной группе от 25 до 35 лет – 25 (50%) и старше 35 лет – 13 (26%). Пациентки, не инфицированные папилломавирусной инфекцией, преобладали в возрастной группе от 25 до 35 лет – 37 (56,9%) и старше 35 лет – 13 (20%). Пациентки с выраженными цитологическими изменениями (H-SIL) находились в более старшем возрасте (средний возраст $33,09 \pm 7,30$ (медиана 31)) по сравнению с пациентками, имевшими цитологические исследования, соответствующие нормальным (средний возраст $26,44 \pm 7,42$ (медиана 24) ($p < 0,001$)). Рак шейки матки был выявлен у пациенток в возрасте от 24 до 45 лет, средний возраст $33,40 \pm 6,59$ лет (медиана 31,5). Таким образом, большинство пациентов с папилломавирусной инфекцией находилось в трудоспособном, репродуктивном возрасте, что имеет большое социальное значение.

При анализе социального статуса установлено, что более половины пациентов являлись работающими на предприятиях Москвы и Московской области – 556 (58,4%) женщин, в том числе – 75 (60%) пациенток 1 группы, 41 (82%) – 2 группы, 40 (61,5%) – 3 группы и 102 (67,1%) мужчин. Таким образом, пациенты с папилломавирусной инфекцией и лица женского пола из группы сравнения находились в трудоспособном и активном репродуктивном возрасте.

При этом около половины пациентов обратились в дерматовенерологическое учреждение самостоятельно – 461 (48,3%) женщин и 94 (61,8%) мужчин с лечебной или профилактической целью, что соответствует общероссийской тенденции среди пациентов с инфекциями, передаваемыми половым путем (Иванова М.А. и соавторы, 2012). При этом самостоятельно в дерматовенерологическое учреждение достоверно чаще обращались пациентки с манифестными проявлениями папилломавирусной инфекции – 62 (49,6%) и пациентки 3 группы – 45 (69,2%) с отрицательными результатами ПЦР на ВПЧ высокого онкогенного риска, из них 10 пациенток – клинически здоровые женщины. Пациенток с латентными и субклиническими формами папилломавирусной инфекции чаще направляли в дерматовенерологическое учреждение гинекологи – 24 (48%) для консультации по результатам лабораторных исследований или для обследования на ИППП в связи с наличием патологии слизистой оболочки шейки матки, воспалительным процессом в мочеполовых органах.

При изучении жалоб пациентов с аногенитальными бородавками было установлено, что причиной обращения за медицинской помощью послужило наличие жалоб не специфичных для заболевания у 45,6% женщин и 5,9% мужчин. То есть большая часть женщин не предъявляли жалоб на высыпания в области половых путей, несмотря на наличие аногенитальных бородавок. Так из 767 женщин с манифестными проявлениями папилломавирусной инфекции жалобы на высыпания в области половых органов совпали с наличием аногенитальных бородавок только у 123 (12,9%), а у пациенток

1 группы из 125 женщин совпадения выявлены только у 13 (10,4%). Напротив, достоверно большая часть мужчин были осведомлены о наличии заболевания. Из 79 мужчин с манифестными проявлениями папилломавирусной инфекции у 71 (89,9%) пациентов выявлены совпадения жалоб с клиническими проявлениями заболевания.

Особенностями клинического течения папилломавирусной инфекции являлось преобладание у лиц женского пола манифестных проявлений – 353 (41,6%), а у лиц мужского пола 73 (52,5%) – латентной формы заболевания. Эти данные необходимо учитывать для динамического наблюдения за пациентами с папилломавирусной инфекцией и их половыми партнерами.

Клиническое течение папилломавирусной инфекции и количественные показатели ВПЧ в нашем исследовании зависели от моно- или микстинфицирования ВПЧ высокого канцерогенного риска. Согласно результатам лабораторных исследований, клинические формы папилломавирусной инфекции (аногенитальные бородавки) ассоциировались с инфицированием двумя и более генотипами ВПЧ высокого онкогенного риска у 76 (60,8%) пациенток, латентные и субклинические формы заболевания – с инфицированием одним генотипом ВПЧ у 33 (66%) пациенток. Транзиторная папилломавирусная инфекция достоверно чаще ассоциировалась с инфицированием одним генотипом ВПЧ – 41 (62,1%), а персистирующая папилломавирусная инфекция – двумя и более генотипами ВПЧ высокого онкогенного риска – 68 (62,9%).

У пациенток 2 группы было выявлено преобладание одного генотипа ВПЧ при персистирующем течении у 21 пациентки. При этом более чем у половины пациенток был выявлен 16 генотип ВПЧ (12; 57,1%), 18 генотип ВПЧ был выявлен у 2 (9,5%), 33 – у 2 (9,5%), 35 – у 3 (14,3%), 39 – у 1 (4,8%), 56 – у 1 (4,8%). Это может быть связано с доминированием 16 генотипа ВПЧ в выборке в целом у 88 (50,3%) пациенток, из них у 60 (48%) пациенток 1 группы и 28 (56%) пациенток 2 группы.

По данным WHO (2010, 2012), до 70% случаев онкологической патологии шейки матки, ассоциированной с ВПЧ, вызваны 16 и 18 генотипами ВПЧ. Однако в нашем исследовании ВПЧ 18 типа при Н-SIL не определялись, а преобладающим в структуре являлся ВПЧ 16 генотипа, который был выявлен у 42 (24,6%) пациенток при нормальных результатах цитологического обследования, у 33 (22,8%) – при слабовыраженных интраэпителиальных изменениях (L-SIL), у 13 (47%) – при выраженных интраэпителиальных изменениях (H-SIL) и у 8 (66,6%) пациенток при раке шейки матки. То есть выявление ВПЧ 16 генотипа коррелировало с выраженностью патологического процесса по результатам цитологического исследования.

Количественные показатели содержания ВПЧ высокого онкогенного риска были достоверно выше при инфицировании двумя и более генотипами ВПЧ высокого онкогенного риска у всех пациенток, больных папилломавирусной инфекцией, но доминировали у пациенток с субклиническими и латентными формами ПВИ (от 0,82 до 6,95 lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток, среднее $5,59 \pm 1,63$ (медиана 6,10) ($p=0,01$), особенно при персистирующей папилломавирусной инфекции (среднее $5,95 \pm 0,81$ (медиана 6,29) ($p=0,0001$)).

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) – от 3,1 до 9,0 lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток, среднее $5,22 \pm 0,93$ (медиана 5,46) по сравнению с количественными показателями содержания ВПЧ при нормальных результатах цитологического исследования – от 0,82 до 7,89 lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток, среднее $4,35 \pm 1,72$ (медиана 4,40) ($p=0,006$) и при слабовыраженных интраэпителиальных поражениях (L-SIL) – от 1,23 до 7,46 lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток, среднее $4,56 \pm 1,58$ (медиана 4,77) ($p=0,03$).

По мнению отечественных и зарубежных ученых, одним из значимых факторов риска развития онкологической патологии шейки матки является воспаление, так как любая длительно существующая инфекция нарушает процессы пролиферации и апоптоза в тканях (Сидорова И.С. и соавторы, 2006; Бойко И.В. и соавторы, 2008; Пальцев М.А. и соавторы, 2009; Alvarez S.E. et al., 2010).

При анализе анамнестических данных установлено, что 70,2% пациенток с ПВИ, в том числе до половины пациенток 1 группы – 61 (48,8%) и более половины пациенток 2 группы – 29 (58%) получали ранее лечение по поводу воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), в том числе вызванными инфекциями, передаваемыми половым путем. Остальные 29,8% пациенток с ПВИ, в том числе 29 (23,2%) пациенток 1 группы и 12 (24%) пациенток 2 группы отрицали ВЗОМТ и ИППП в анамнезе или не обследовались ранее – 35 (28%) и 9 (18%) пациенток соответственно. Более половины пациенток без папилломавирусной инфекции – 37 (56,9%) не знали о наличии ИППП в анамнезе или отрицали обследование ранее.

В структуре воспалительных заболеваний мочеполовой системы у всех обследуемых пациенток превалировал цервицит: у 122 пациенток с ПВИ, из них у 88 (70,4%) 1 группы, 34 (68%) 2 группы, и 44 (67,7%) пациенток 3 группы. При этом достоверных различий по частоте выявления воспалительных изменений урогенитального тракта у пациенток обследованных групп выявлено не было, но у пациенток с папилломавирусной инфекцией чаще, чем у пациенток группы сравнения (3 группы) выявляли эпителиальные изменения – псевдоэрозии шейки матки. В результате клинического осмотра у 122 пациенток с ПВИ были выявлены изменения на слизистой оболочке шейки матки в виде псевдоэрозии, в том числе у 89 (71,2%) пациенток 1 группы и 30 (60%) пациенток 2 группы, и 27 (41,5%) пациенток 3 группы.

Обращает на себя внимание, что при отсутствии воспалительных изменений мочеполовой системы у всех пациенток с транзиторным течением

папилломавирусной инфекции и от 50% пациенток 2 группы до 75% пациенток 1 группы при персистирующем течении ПВИ видимых изменений слизистой оболочки шейки матки не выявлено. У пациенток с цервицитом в анамнезе псевдоэрозия шейки матки была выявлена не только при персистирующем течении ПВИ у пациенток 1 группы – 57 (89,1%) и 2 группы – 19 (73,1%), но и при транзиторном течении ПВИ – 19 (79,2%) и 5 (62,5%) соответственно.

Воспалительный процесс, как правило, связан с микробными ассоциациями мочеполовой системы. По данным Шипулиной О.Ю. и соавторов (2012), у женщин, инфицированных ИППП, ВПЧ выявляют в два раза чаще по сравнению с не инфицированными. В нашем исследовании папилломавирусная инфекция ассоциировалась с возбудителями инфекций, передаваемых половым путем и урогенитальными инфекциями у 154 (88%) пациенток с папилломавирусной инфекцией, одинаково часто у пациенток 1 группы – 110 (88%) и 2 группы – 44 (88%). Не были выявлены инфекционные агенты у 21 (12%) пациентки с папилломавирусной инфекцией, так же одинаково часто у пациенток 1 группы – 15 (12%) и пациенток 2 группы – 6 (12%). У пациенток группы сравнения (3 группы) из 65 женщин только 10 (15,4%) не имели инфекционных агентов на период наблюдения. Следовательно, удельный вес женщин с микробными ассоциациями среди неинфицированных ПВИ составил 95,4%. Это может быть связано, в первую очередь, с особенностями контингента дерматовенерологических учреждений.

Нами отмечено, что при раке шейки матки не выявлено пациенток без микробных ассоциаций в анамнезе, в то время как при нормальных результатах цитологического исследования, слабовыраженных интраэпителиальных изменениях и выраженных интраэпителиальных поражениях (H-SIL) выявляли 11 – 12% практически здоровых женщин с отсутствием микробных ассоциаций на период наблюдения.

Не смотря на превалирование условно – патогенных микробных ассоциаций в общей структуре инфекционных агентов у всех пациенток с папилломавирусной инфекцией, у пациенток с выраженными интраэпителиальными изменениями (H-SIL) и раком шейки матки сохранялись фоновые микробные ассоциации, вызванные *G. Vaginalis* – у 8 (26,7%) и 4 (23,5%) пациенток соответственно, а так же вирусные ассоциации, вызванные *CMV* – у 5 (16,7%) и 3 (17,5%) пациенток соответственно. У пациенток с раком шейки матки так же выявляли *HSV I,II* – у 2 (11,8%) и *ВИЧ* – у 1 (5,9%) пациенток.

Полученные данные можно объяснить тем, что при дисбиотических процессах происходит изменение рН влагалищной среды и возникает тканевая гипоксия, что приводит к активации инфекционных агентов (Роговская С.И. и соавторы, 2014).

Воспалительный процесс, возникающий в результате воздействия микробных ассоциаций, особенно при наличии эпителиальных изменений шейки матки, создаёт благоприятный фон для развития онкологической патологии. В нашем исследовании выраженные интраэпителиальные изменения (H-SIL) достоверно чаще выявляли при персистирующем течении у пациенток с цервицитом в анамнезе (от 9,4% пациенток 1 группы до 23% пациенток 2 группы), что находит подтверждение в последних научных публикациях Долгущиной В.Ф. и соавторов (2011), Козаченко А.В. (2012).

Урогенитальным инфекциям, как правило, сопутствуют нарушения клеточного иммунитета, интерферонового и цитокинового статуса, что является фактором риска персистенции вирусов папилломы человека (Кицак В.Я., 2009; Серов В.Н. и соавторы, 2010). А длительная персистенция вируса папилломы человека высокого онкогенного риска способствует диспластическим изменениям шейки матки (Прилепская В. Н., Бебнева Т.Н., 2010; Юсупова О.Н., 2011; Branca M. et al., 2012; Cohen D. et al., 2012; Peto J. et al., 2012).

С целью изучения характера патологических изменений слизистой оболочки шейки матки, ассоциированных с вирусами папилломы человека высокого онкогенного риска, было проведено исследование соскобов со слизистой оболочки влагалищной части шейки матки (экзоцервикса) и цервикального канала (эндоцервикса). Это является обязательным для эффективной цитологической диагностики, так как именно в зоне трансформации (ЗТ) у 90% пациенток, инфицированных ВПЧ высокого онкогенного риска, возникает онкологическая патология (Шабалова И.П., 2012, Роговская С.И. и соавторы, 2014).

Взятие клинического материала проводилось врачом дерматовенерологом после купирования воспалительных проявлений при помощи двух одноразовых цитологических щеток (brush) от одной пациентки под визуальным контролем. После взятия клинический материал наносился линейными движениями на предметное стекло по типу «мазка – отпечатка», поворачивая щеточку обеими сторонами отдельно из экзоцервикса и эндоцервикса. Цитологическая щеточка помещалась в 500 мкл транспортной среды с муколитиком и стабилизатором «ТСМ». Пробирки замораживались и хранились до проведения исследования при температуре -18° в течение не более 3 месяцев. После высушивания мазки окрашивались по методу Лейшман I и исследовались цитологом НИИ Эпидемиологии. Диагноз цитологического исследования формулировался в соответствии с международной классификацией Bethesda (Terminology Bethesda system, 1988 года, пересмотренная в 1991 году). Особенностью данной классификации является объединение цитологических признаков папилломавирусной инфекции (койлоцитотической атипии, плоскоклеточной кондиломы и др.) в группу плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени тяжести (L-SIL), а цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN II-III) в группу плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени тяжести (H-SIL). Это делает удобным использование классификации для наблюдения за

пациентками с папилломавирусной инфекцией. В случае обнаружения при цитологическом исследовании признаков легких (L-SIL) или выраженных (H-SIL) интраэпителиальных поражений, а так же наличия псевдоэрозии шейки матки пациентка направлялась к гинекологу для кольпоскопического и гистологического обследования.

Цитологическое исследование было проведено 312 пациенткам в возрасте от 16 до 57 лет, средний возраст обследованных составил $26,96 \pm 7,84$ (медиана 25). В общей структуре пациенток с папилломавирусной инфекцией результаты цитологического исследования, соответствующие норме, были выявлены у 186 (59,6%) пациенток с папилломавирусной инфекцией, слабовыраженные интраэпителиальные поражения (L-SIL) были выявлены у 102 (32,7%) пациенток, выраженные интраэпителиальные поражения (H-SIL) – у 22 (7,1%) пациенток. Цитологические результаты ASC-US были выявлены у двух пациенток 26 и 56 лет с ВПЧ высокого онкогенного риска без аногенитальных бородавок. Рак шейки матки был выявлен у 11 (3,5%) пациенток из 22 пациенток с H-SIL.

Метод полимеразной цепной реакции в настоящее время широко применяется для идентификации возбудителей ИППП, в том числе ВПЧ. Научные исследования последних лет свидетельствуют о высокой чувствительности метода для определения ВПЧ высокого онкогенного риска в качестве первичного скринингового теста прогнозирования рака шейки матки по сравнению с цитологическим исследованием, особенно у женщин в возрасте 30 и старше лет (Kitchener H.C. et al., 2009; Ronco G. et al., 2012; 2013; Pileggi C. et al., 2013). Совместное применение количественного теста для идентификации ВПЧ и цитологического ПАП-теста во многих странах позволило увеличить показатели выявления онкопатологии шейки матки и удлинить интервалы между обследованиями до 5-7 лет (Kim J.J. et al., 2002; 2005; Suzick J. et al., 2008; Шипулина О.Ю., 2010). Однако в Российской Федерации наиболее часто используется «качественный» вариант постановки ПЦР, имеющий более доступную стоимость по сравнению с ПЦР в реальном

времени, но не позволяющий определить количественные показатели вируса в исследуемом материале и прогнозировать течение заболевания.

Результаты настоящего исследования продемонстрировали, что клиническое течение папилломавирусной инфекции зависит от ряда факторов. Так, клинические формы заболевания и персистирующее течение инфекции достоверно чаще выявлялись при инфицировании двумя и более генотипами ВПЧ, субклинические и латентные формы с транзиторным течением инфекционного процесса, напротив, чаще регистрировались у женщин, инфицированных одним генотипом вируса. При этом нами установлена зависимости течения инфекционного процесса от генотипа вируса папилломы человека, а также его взаимосвязи с клинической картиной папилломавирусной инфекции.

Показатели количественного содержания ВПЧ высокого онкогенного риска в нашем исследовании зависели от моно- или микстинфицирования ВПЧ и имели более высокое значение при инфицировании двумя и более генотипами у пациенток с субклиническими формами инфекции, а также при персистирующем течении папилломавирусной инфекции, и у пациенток с выраженными интраэпителиальными поражениями (H-SIL). Обращало на себя внимание, что клинические (манифестные) формы папилломавирусной инфекции достоверно чаще ассоциировались с инфицированием двумя и более генотипами вирусов папилломы человека, но показатели вирусной нагрузки при этом регистрировались более низкие, чем при латентных/субклинических формах заболевания.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют выделить группы риска развития выраженных эпителиальных поражений слизистой оболочки шейки матки при инфицировании вирусами папилломы человека и разработать критерии раннего прогнозирования их возникновения.

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 транзиторным 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 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; $p=0,002$). 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 течением 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, транзитном 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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамовских О.С. Частота встречаемости вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска при патологии шейки матки в Челябинской области / О.С. Абрамовских, В.Ф. Долгушина, Л.Ф. Телешева, М.А. Зотова, Д.А. Куевда // Вестник Уральской медицинской академической науки.-2010.-№3(31).- С.122-124.
2. Аكوпова Е.С. ВПЧ – ассоциированная патология гениталий: актуальные вопросы диагностики и лечения / Е.С. Аكوпова, С.И. Роговская, Т.Н. Бебнева, Л.А. Бадалова // Российский вестник акушера – гинеколога.- 2011.- №4.- С.94-98.
3. Акуленко Л.В. Клиническая лекция: о наследственном раке органов женской репродуктивной системы / Л.В. Акуленко // Онкогинекология.- 2012.-№1.-С.24-31.
4. Аполихина И.А. Лечебные и профилактические аспекты папилломавирусной инфекции гениталий / И.А. Аполихина, Е.Д. Денисова // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии.- 2009.- №1.- С.26-28.
5. Балига Ш.Б. Атлас по кольпоскопии / Шакунтала Б. Балига. Пер. с англ. З.В. Лохановой под ред. С. И. Роговской.- М.: ГЭОТАР-Медиа.- 2012. - С.248.
6. Батыршина С.В. Кандидозная и папилломавирусная инфекция у женщин с воспалительными и дистрофическими заболеваниями вульвы и влагалища / С.В. Батыршина, Э.Э. Галиханова, Д.Р. Акберова // Практическая медицина.-2012.-№ 9 (65).- С.-175-180.
7. Бахидзе Е.В. Роль вируса папилломы человека в диагностике, мониторинге и прогнозе рака шейки матки / Е.В. Бахидзе, И.Л. Аршавская // Сибирский онкологический журнал.- 2012.- №3 (51).- С.34-40.

8. Блатова О.Л. Анализ частоты выявления онкогенных типов вируса папилломы человека у женщин с гинекологической патологией / О.Л. Блатова, К.Н. Конторщикова, Л.Д. Андросова, О.В. Михалева, С.Ю. Куделькина // Вестник дерматовенеролога.- 2011.- №1.- С.66-68.
9. Бойко И.В. Клинические особенности хронического цервицита, ассоциированного с ВПЧ-инфекцией / И.В. Бойко, О.С. Абрамовских, А.Н. Ахматова // Уральский медицинский журнал.- 2008.- №2.- С.20-23.
10. Вергейчик Г. И. Папилломавирусная инфекция верхних дыхательных путей и аногенитальной зоны у детей. Пути передачи и возможности профилактики / Г.И. Вергейчик, В.П. Ситников // Вестник оториноларингологии.- 2010. - №2.- С.74-78.
11. Вергейчик Г. И. Распространенность вирусов папилломы человека высокого и низкого онкогенного риска у пациенток, страдающих патологией наружных половых органов / Г.И. Вергейчик, Ж.А. Стрибук, В.Ф. Еремин // Вопросы вирусологии.- 2011.- Т.56.- №2.- С.26-28.
12. Вергейчик Г.И. Папилломавирусная инфекция наружных половых органов. Новые подходы к диагностике и лечению / Г.И. Вергейчик Г.И. // Сибирский онкологический журнал.- 2012.- №5(53).- С.18-22.
13. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). Глобальная стратегия профилактики инфекций, передаваемых половым путем и борьбы с ними, 2006-2015гг. // Вестник дерматологии и венерологии.- 2008.- №4.- С.97-122.
14. Вязовая А.А. Выявление вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска и оценка физического статуса вирусной ДНК методом полимеразно-цепной реакции при поражении цервикального эпителия / А.А. Вязовая, Д.А. Куевда, О.Б. Трофимова // Клиническая лабораторная диагностика.- 2013.- №8.-С.24-26.
15. Гайворонская А.Г. Новая вакцина для профилактики рака шейки матки / А.Г. Гайворонская, М.Г. Галицкая // Педиатрическая фармакология.- 2008.- Т.5.- №6.- С. 2- 3.

16. Галицкая М.Г. Рецидивирующий респираторный папилломатоз у детей: этиология, клиника, лечение и профилактика / М.Г. Галицкая // Педиатрическая фармакология.- 2009.- Т.6.- №1.- С.1-3.
17. Гомберг М.А. Рекомендации пациентам с папилломавирусной инфекцией при отсутствии ее клинических проявлений / М.А. Гомберг, А.М. Соловьев // Медицинский совет. Научно-практический журнал для врачей.- 2009.- №3.- С.12-18.
18. Горелова Е.В. Сопоставление востребованности и информативности ПЦР при диагностике урогенитальных инфекций различной этиологии / Е.В. Горелова, Т.В. Домакова, В.С. Щеглов, А.Г. Бойцова // Проблемы медицинской микологии.-2011.-Т.13.-№4.-С.43-45.
19. Гурцевич В.Э. Первичная профилактика рака / В.Э. Гурцевич // Информационный бюллетень.- 2006.- №1(3).
20. Дамиров М.М. Радиоволновые, криогенные и лазерные технологии в диагностике и лечении в гинекологии / М.М. Дамиров // М.: Бином.- 2011.- С.320.
21. Дамиров М.М. Кольпоскопия: руководство для врачей.- М.: Бином.- 2013.- С.256.
22. Дмитриев Г.А. Диагностика инфекций, передаваемых половым путем / Г.А. Дмитриев, И.И. Глазко.- М.: Бином.- 2007.- С.255-256.
23. Долгушина В.Ф. Клинико-иммунологическое обоснование иммуотропной терапии хронического цервицита, ассоциированного с папилломавирусной инфекцией / В.Ф. Долгушина, Л.Ф. Телешева, А.Н. Ахматова, О.С. Абрамовских // Уральский медицинский журнал.- 2009.- №3 (57).- С.58-62.
24. Долгушина В.Ф. Персистенция папилломавирусной инфекции у женщин с хроническим цервицитом / В.Ф. Долгушина, А.Н. Ахматова, Л.Ф. Телешева, О.С. Абрамовских, И.В. Бойко, М.А. Беренда // Уральский медицинский журнал.- 2010.- №3 (68).- С.91-94.

25. Долгушина В.Ф. Распространенность различных генотипов ВПЧ при патологии шейки матки / В.Ф. Долгушина, О.С. Абрамовских // Акушерство и гинекология. - 2011. - №4.- С.69-74.
26. Евстигнеева Н.П. Молекулярное генотипирование вируса папилломы человека в Уральском регионе / Н.П. Евстигнеева // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии.- 2006.- №1.- С. 52-56.
27. Евстигнеева Н.П. Организация специализированной помощи пациенткам с генитальной папилломавирусной инфекцией / Н.П. Евстигнеева, А.А. Кубанов, М.А. Гомберг, Н.М., Герасимова, Н.П. Малишевская, Ю.Н. Кузнецова // Вестник дерматологии и венерологии.- 2006.- №1.- С.7-11.
28. Евстигнеева Н.П. Способы диагностики папилломавирусной инфекции / Н.П. Евстигнеева, Ю.Н. Кузнецова, Н.М. Герасимова // Описание изобретения к патенту.- 2008.- 1-14.
29. Елисеева М.Ю. Вспомогательная терапия ВПЧ – ассоциированных поражений слизистых оболочек и кожи урогенитальной и перианальной локализации (систематический обзор литературы и МЕТА – анализ применения Инозина Пранобекса) / М.Ю. Елисеева, О.А. Мынбаев // Consilium Medicum. Гинекология.- 2009.- №5.- т.11.- С.22-33.
30. Ершов В.А. Репродукция вируса папилломы человека 16 генотипа и интеграция вирусной ДНК в измененном цервикальном эпителии./ В.А. Ершов, А.А. Вязовая, Е.В. Ильинская, А.С. Лисянская, Д.А. Куевда, О.Б. Трофимова, О.Ю. Шипулина, О.В. Нарвская // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.- 2013.- №1.- С. 21-26.
31. Зуйкова И.Н. Персистирующая папилломавирусная инфекция: цитокиновый дисбаланс и подходы к терапии / И.Н. Зуйкова, А.Е. Шульженко // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология.- 2013.- №2(18).- С.54-60.
32. Иванова М.А. Инфекции, передаваемые половым путем, механизмы их выявления и современный взгляд на пролактику / М.А. Иванова, А.В.

- Полев, О.В. Поршина, А.Э. Гайдарова // Электронный научно – практический журнал «Росмедпортал.ком / Rosmedportal.com».- 2012.- Т.3.
33. Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) / под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой.- М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России.- 2014.- С.250.
34. Караулов А.В. Профилактика и лечение заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека / А.В. Караулов, Д.В. Блинов // Вакцинация.- 2011.- 1: 37-42.
35. Катханова О.А. Роль ВПЧ в генезе неопластических процессов шейки матки. Оптимизация лечебной тактики / О.А. Катханова // Врач.- 2009.- №3.- С.23-26.
36. Киселев В.И. Взаимосвязь вирусных инфекций, передаваемых половым путем, и онкологические заболевания урогенитального тракта / В.И. Киселев, Г.А. Дмитриев, А.А. Кубанова // Вестник дерматологии и венерологии.- 2000.- № 6.- С. 20-22.
37. Киселёв В.И. Этиологическая роль вируса папилломы человека и развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики / В.И. Киселёв, Л.А. Ашрафян, С.О. Бударина, О.И. Киселёв, М.А. Пальцев, В.И. Кулаков, В.Н. Прилепская // Гинекология.- 2004.- Т.6.- №4.- С. 174-179.
38. Киселёв В.А. Онкомаркёр E7 вируса папилломы человека – новый маркёр ранних стадий канцерогенеза / В.А. Киселёв, П.Г. Свешников, П.М. Барановская, Е.В., Липова, И.И. Глазко, Л.А. Ашрафян // Terra medica.- 2011.- №1.- С. 39-44.
39. Киселева В.И. ВПЧ – отрицательный рак шейки матки и его прогноз / В.И. Киселева, Л.И. Крикунова, А.П. Шинкаркина и соавторы // Российский онкологический журнал.- 2008.- №3.- С.23-26.

40. Киселева, В. И. Инфицирование вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска и прогноз рака шейки матки / В. И. Киселева, Л. И. Крикунова, Л. В. Любина // Вопросы онкологии. – 2010.- т.56.- №2.- С.185-190.
41. Кицак В.Я. «ВПЧ-негативный» и ВПЧ-негативный рак шейки матки: триггерная роль ВПЧ высокого канцерогенного риска и альтернативных этиологических факторов / В.Я. Кицак // Вестник последипломного медицинского образования.- 2009.- №1.- С. 82-83.
42. Кладова А.Ю. Встречаемость кожных типов вируса папилломы человека в патологиях кожи // А.Ю. Кладова, Д.А. Куевда, В.А. Молочков, О.Ю. Шипулина, В.И. Киселев, А.Н. Хлебникова, Е.С. Козлова // Альманах клинической медицины.- 2006; IX том, С. 44-50.
43. Климов Е.А. Интеграция вирусов папилломы человека в геном клетки хозяина и патогенез рака шейки матки / Е.А. Климов // Успехи современной биологии.- 2010.- Т.130.- №4.- С.381-389.
44. Клинышкова Т.В. Результаты лечения больных с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями высокой степени тяжести, ассоциированными с вирусом папилломы человека / Т.В. Клинышкова, И.Б. Самосудова, Д.В. Турчанинов // Гинекология.- 2012.- №4.- Т.14.- С.62-66.
45. Козаченко А.В. Молекулярно – биологические аспекты современных представлений об этиологии и патогенезе рака шейки матки /А.В. Козаченко // АГ – инфо.- 2012.- №1.- С.3-11.
46. Козлова В. И. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий / В.И. Козлова, А.Ф. Пухнер // Руководство для врачей. М.- 2003.- С.439.
47. Комарова Е.В. Вирус папилломы человека – тестирование и генотипирование в диагностике цервикальных интраэпителиальных неоплазий / Е.В. Комарова, Г.Н. Минкина, М.В. Гаврикова, О.К. Храмова // Акушерство и гинекология.- 2010.- №1.- С.54-61.

48. Короленкова Л.И. Снижение вирусной нагрузки, определённой методом гибридного захвата, у больных тяжёлыми интраэпителиальными неоплазиями шейки матки, как результат эффективной предэксцизионной терапии аллокином-альфа / Л.И. Короленкова // Акушерство и гинекология.- 2012.- №4/2.- С.78-82.
49. Костючек И.Н. Подходы организации скрининга рака шейки матки / И.Н. Костючек, С.Л. Воробьев // Справочник заведующего КДЛ.- 2012.- №7.- С.3-9.
50. Костючек И.Н. Диагностика ВПЧ – ассоциированных поражений шейки матки / И.Н. Костючек, О.А. Миненкова // Справочник заведующего КДЛ.- 2012.- №11.- С.21-24.
51. Костючек И.Н. Алгоритм морфологической диагностики заболеваний шейки матки / И.Н. Костючек // Справочник заведующего КДЛ.- 2013.- №4.- С.37-42.
52. Краснопольский В.И. Папилломавирусная инфекция у девочек-подростков // В.И. Краснопольский, Л.С. Логутова и соавторы // Информационно-методическое письмо. М.- 2010.- С.13.
53. Краснопольский В.И. Инфицированность вирусом папилломы человека среди девочек-подростков в Московской области / В.И. Краснопольский, Н.В. Зароченцева, Ю.М. Белая, О.Ю. Шипулина, И.В. Михеева, О.Ф. Серова, Т.Н. Мельник // Российский вестник акушера – гинеколога.- 2010.-Т.10.- №5.- С.46-49.
54. Кубанова А.А. Анализ эпидемиологической ситуации и динамика заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем и дерматозами на территории Российской Федерации / А.А. Кубанова, И.Н. Лесная, А.А. Кубанов, Л.Е. Мелехина, М.А. Каспирович // Вестник дерматологии и венерологии.- 2010.- №5. С. 4-21.
55. Кубанова А.А. Результаты анализа деятельности медицинских организаций дерматовенерологического профиля в Российской Федерации за 2012 год / А.А. Кубанова, А.А. Кубанов, Л.Е. Мелехина,

- Е.В. Богданова, М.М. Бутарева // Вестник дерматологии и венерологии.- 2013.-№5.-С.21-39.
56. Кубанов А.А. Современные методы диагностики вируса папилломы человека / А.А. Кубанов // Вестник дерматологии и венерологии.- 2005.- №1.- С. 26-35.
57. Кубанов А.А. Результаты генотипирования вируса папилломы человека при скрининговом исследовании в Московском регионе / А.А. Кубанов // Вестник дерматологии и венерологии.- 2005.- №1.- С.51 – 55.
58. Кубанов А.А. Факторы риска инфицирования вирусом папилломы человека и молекулярные механизмы злокачественной трансформации инфицированных тканей / А.А. Кубанов // Вестник дерматологии и венерологии.- 2005.- №3.- С.21-24.
59. Кубанов А.А. Комплексная иммунологическая и молекулярная диагностика папилломавирусной инфекции у больных и определение формирования злокачественной трансформации эпителиальных тканей: автореферат диссертации ... доктора медицинских наук 2005.
60. Кузнецова Ю.Н. Комплексная терапия манифестных проявлений папиллома-вирусной инфекции уrogenитального тракта / Ю.Н. Кузнецова, Н.П. Евстигнеева, Т.А. Обоскалова // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии.- 2009.- №3(6).- С.27-31.
61. Куевда Д.А. ВПЧ – тестирование: алгоритм диагностики и требования к молекулярным тестам для выявления вирусов папилломы человека / Д.А. Куевда, О.Ю. Шипулина // Сборник трудов «Молекулярная диагностика – 2007».- М.- 2007.- Т.III.- С.108-119.
62. Куевда Д.А. Количественный подход к диагностике генитальной папилломавирусной инфекции / Д.А. Куевда, О.Ю. Шипулина, Г.Н. Минкина // Сборник трудов «Молекулярная диагностика – 2007».- М.- 2007.- Т.III.- С.120-124.

63. Куевда Д.А. Опыт применения ВПЧ-тестирования для раннего выявления предрака шейки матки в дерматологической службе / Д.А. Куевда, О.Б. Трофимова, Н.В. Большенко // Сборник трудов «Молекулярная диагностика – 2007».- М.- 2007.- Т.III.- С. 124-126.
64. Куевда Д.А. Высокая вирусная нагрузка и интеграция ВПЧ в геном человека как молекулярные маркеры диспластических изменений шейки матки / Д.А. Куевда, Н.В. Ермакова, О.Ю. Шипулина, Г.Н. Минкина, В.И. Киселева, А.П. Шинкаркина // Сборник трудов 6-ой Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика 2007». М.- 2007. Т.III. С. 130-132.
65. Куевда Д.А. Разработка и апробация метода количественного определения ДНК генотипов вируса папилломы человека на основе ПЦР в режиме реального времени / Д.А. Куевда, О.Ю. Шипулина, Г.А. Шипулин // Эпидемиология и инфекционные болезни.- 2008.- №4.- С.18-21.
66. Куевда Д.А. Распространённость папилломавирусной инфекции высокого канцерогенного риска и ассоциированной с вирусом папилломы человека онкогинекологической патологии среди пациенток дерматовенерологического профиля / Д.А. Куевда, О.В. Трофимова, Н.В. Большенко, О.Ю. Шипулина, Г.А. Шипулин // Инфекционные болезни.- 2009.- том 7.- №4.- С.28-32.
67. Куевда Д.А. Клиническая валидация количественного ВПЧ-теста "АмплиСенс ВПЧ ВКР Скрин-титр FL" в соответствии с международными требованиями / Д.А. Куевда, О.Ю. Шипулина, Г.Н. Минкина, Е.В. Шипицына, А.М. Савичева, Г.А. Шипулин // Сборник трудов VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика – 2010».- М.- 2010.- Т.3.- С.380-383.
68. Куевда Д.А. Тестирование на вирус папилломы человека в скрининге рака шейки матки / Д.А. Куевда, О.Ю. Шипулина, У.В. Шипицына, А.М.

- Савичева // Профилактика рака шейки матки. Руководство для врачей под редакцией Г.Т. Сухих и В.Н. Прилепской.- М.: МЕДпресс-информ 2012.- С.64-78.
69. Кузнецова Ю.Н. Комплексная терапия манифестных проявлений папилломавирусной инфекции урогенитального тракта / Ю.Н. Кузнецова, Н.П. Евстигнеева, Т.А. Обоскалова // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии.- 2009.- №3.- С. 27-31.
70. Кулаков В.И. Гинекология: национальное руководство / В.И. Кулаков, И.Б. Манухин, Г.М. Савельева // М.- 2007.- С.1072.
71. Кунгуров Н.В. Клиническая эффективность панавира в терапии папилломавирусной инфекции / Н.В. Кунгуров, Н.М. Герасимова, Ю.Н. Кузнецова и др. // Клиническая дерматология и венерология 2006.-1: 24-6.
72. Кунцевич Л.Д. Частота выявления вируса папилломы человека различной онкогенности у больных остроконечными кондиломами / Л.Д. Кунцевич, Н.К. Никулин, Е.В. Шibaева и др. // Российский журнал кожных и венерических болезней 2005.- № 2.- С.49-51.
73. Летяева О.И. Возможность иммунокоррекции воспалительных заболеваний урогенитального тракта, ассоциированных с микоплазмами у женщин репродуктивного возраста / О.И. Летяева, О.А. Гизингер, Т.А.Зиганшина и др. // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. - №2.-С.86-91.
74. Липова Е. В. ВПЧ- ассоциированный анальный рак / Е. В. Липова, Н. В. Посянникова // Terra medica.- 2013.- №2.- С.4-8.
75. Маккацария А.Д. Септический шок в акушерстве: новый взгляд на патогенез / А.Д. Маккацария, С.В. Акиншина, В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева, Л.А. Казакова, З.К.Гадаева // Практическая медицина. – 2012. - №9 (65).- С. 11-23.
76. Мальцева Л.И. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия: возможности диагностики и лечения / Л.И. Мальцева, А.В. Ахметзянова,

- Л.Н. Фаррахова, Н.А. Нигматуллина // Практическая медицина. - 2012. - №9 (65).- С.52-55.
77. Мальцева Л.И. Генитальные кондиломы у женщин: факты и противоречия / Л.И. Мальцева, Л.Н. Фаррахова, В.А. Кучеров, С.В. Стовбун, Д.Ю. Сафронов // Российский вестник акушера-гинеколога.- 2012.- №2.- С.78-80.
78. Маныкин А.А. Папилломавирусы / А.А. Маныкин // Медицинская вирусология под ред. Д.К. Львова.- 2008.- С.269-276.
79. Махсон А.Н. Скрининг для выявления рака шейки матки в Москве / А.Н. Махсон, А.М. Сдвижков, В.В. Евтягин, Н.Г. Цыганкова, Т.Д. Кропачева, И.Д. Васильева, В.И. Борисов // Протокол заседания московского общества онкологов 29 марта 2012 года.- <http://www.oncology.ru>
80. Маянский А.Н. Папилломавирусы человека: возбудители доброкачественных и злокачественных неоплазий / А.Н. Маянский // Вопросы диагностики в педиатрии.- 2010.- Т.2.- №2.- С.5-11.
81. Мешкова Р.Я. Характеристика ВПЧ-вакцин / Р.Я. Мешкова, Г.Н. Минкина // Профилактика рака шейки матки. Руководство для врачей под редакцией Г.Т. Сухих и В.Н. Прилепской 2012.- М. МЕДпресс-информ.- С.123-124.
82. Министерство здравоохранения СССР. Приказ №535 от 22.04.1985 «Об унификации микробиологических методов исследования, применяющихся в клинико-диагностических лабораториях».
83. Министерство здравоохранения СССР. Приказ №770 от 30 мая 1986 г. «О порядке проведения всеобщей диспансеризации населения».
84. Министерство здравоохранения РФ. Приказ №286 от 07.12.1993 г. «О совершенствовании контроля за заболеваниями, передаваемыми половым путем».
85. Министерство здравоохранения РФ. Приказ №415 от 20.08.2003 «Об утверждении протокола ведения больных «Гонококковая инфекция».

86. Министерство здравоохранения РФ. Приказ №808 от 02.10. 2009г. «Об утверждении порядка оказания акушерско-гинекологической помощи».
87. Минкина О.В. Генитальная папилломавирусная инфекция и возможность её профилактики / О.В. Минкина // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии.- 2007.- №1(3).- С. 3-10.
88. Минкина Г.Н. Постлечебный мониторинг цервикальных интраэпителиальных неоплазий / Г.Н. Минкина, В.С. Калинина, М.В. Гаврикова и др. // Журнал акушерства и женских болезней.- 2011.- Т. LX. - № 1.- С. 109-113.
89. Минкина Г.Н. Классификация патологических изменений шейки матки. Морфологическая терминология / Г.Н. Минкина, И.П. Шабалова // Профилактика рака шейки матки. Руководство для врачей под редакцией Г.Т. Сухих. - М. - 2012. - С. 38-45.
90. Молочков А.В. Генитальная папилломавирусная инфекция / А.В. Молочков, А.Н. Хлебникова, Д.В. Лавров, М.А. Гуреева, Г.Э. Баграмова // Учебное пособие.- 2010.- С.10.
91. Молочков А.В. Противовирусная терапия в лечении генитальной папилломавирусной инфекции / А.В. Молочков, А.Н. Хлебникова, Г.Э. Баграмова, М.А. Гуреева // Эффективная фармакотерапия в дерматовенерологии и в дерматокосметологии.- 2011.- №2.- С. 3-6.
92. Намазова – Баранова Л.С. Достижения и перспективы в профилактике рака шейки матки в России / Л.С. Намазова – Баранова, В.И. Краснопольский, Г.Т.Сухих, В.Н. Прилепская, Н.В. Зарочинцева, М.Г. Галицкая // Профилактика рака шейки матки. Руководство для врачей под редакцией Г.Т. Сухих и В.Н. Прилепской.- 2012.- М. МЕДпресс-информ.- С.182.
93. Новикова Е.Г. Рак шейки матки / Е.Г. Новикова, В.А. Антипов // Онкология. Национальное руководство. Краткое издание.- 2013.- С. 444-453.

94. Овчинников Ю.М. Распространенность типов вируса папилломы человека и их влияние на течение заболевания у детей, страдающих рецидивирующим папилломатозом / Ю.М. Овчинников, В.И. Киселев, Ю.Л.Солдатский // Вестник отоларингологии.- 2007.- №2.- С.9-11.
95. Пальцев М.А. Молекулярные мишени в профилактике и лечении гиперплазии и рака предстательной железы / М.А. Пальцев, В.И. Киселев, Е.Л. Муйжнек.- М.: Компания "Димитрейд График Групп".- 2009.- С.484.
96. Перламутров Ю.Н. Современные подходы в терапии пациентов с папилломавирусной инфекцией гениталий / Ю.Н. Перламутров, Н.И. Чернова // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии.- 2010.- С.34-36.
97. Перламутров Ю.Н. Новые возможности терапии папилломавирусной инфекции / Ю.Н. Перламутров, Н.И. Чернова // Российский журнал кожных и венерических болезней.- 2012.- №3.- С.1-2.
98. Петерсон Л.Г. Математика.4 класс. Часть1. / Л.Г. Петерсон // М.: «Ювента».- 2010.- С.53-54.
99. Подзолкова Н.М. Папилломавирусная и герпетическая инфекции в акушерстве и гинекологии / Н.М. Подзолкова, Л.Г. Созаева, В.Б. Осадчев // Учебно-методическое пособие.- Москва.- 2009.- С.28.
100. Подзолкова Н.М. Папилломавирусная инфекция в акушерстве и гинекологии / Н.М. Подзолкова, С.И.Роговская, И.Е., Фадеев, М.М. Дамиров, Л.Г. Созаева, В.Б. Осадчев // Практическое руководство для врачей.- Москва.- ГЭОТАР-Медиа.- 2012.- С.16-17.
101. Приказ Комитета здравоохранения г. Москвы от 05.03.2002 №103 «О реализации программы «Целевая диспансеризация населения Москвы на 2002 – 2004 гг. » (Подпрограмма «Целевая диспансеризация женского населения по выявлению заболеваний шейки матки на 2002 – 2004 гг.»).
102. Приказ Росстата N 520 от 29.12.2011 г. "Об утверждении статистического инструментария для организации Минздравсоцразвития

России федерального статистического наблюдения за деятельностью учреждений системы здравоохранения".

103. Приказ № 572н от 01.11.2012г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»».
104. Прилепская В.Н. Поликлиническая гинекология / В.Н. Прилепская // Москва: МЕДпресс-информ.- 2008.- С.640.
105. Прилепская В.Н. Возможности терапии папилломавирусной инфекции / В.Н. Прилепская, М.Н. Костава // Гинекология.- 2009.- Т.17.- №1.- С.16-19.
106. Прилепская В.Н. Вагинальная микозэкосистема влагалища в норме и при патологии / В.Н. Прилепская, Г.Р. Байрамова, А.С. Анкирская // Гинекология.-2009. - №3.-С. 11-15.
107. Прилепская, В.Н. Профилактика рака шейки матки / В.Н. Прилепская, Т.Н. Бебнева // Фарматека. – 2010. – № 1. – С. 27–31.
108. Прилепская В.Н. Роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки / В.Н. Прилепская, Т.Н. Бебнева // Профилактика рака шейки матки. Руководство для врачей под редакцией Г.Т. Сухих и В.Н. Прилепской.- М. МЕДпресс-информ.- 2012.- С.26-29.
109. Прилепская В.Н. История создания профилактической вакцины против ВПЧ-инфекции / В.Н. Прилепская, Т.Н. Бебенева // Профилактика рака шейки матки. Руководство для врачей под редакцией Г.Т. Сухих и В.Н. Прилепской.- М. МЕДпресс-информ.- 2012.- С.114.
110. Радзинский В.Е. Женская консультация: руководство под редакцией В.Е. Радзинского / В.Е. Радзинский // М.: ГОЭТАР-Медиа.- 2010.- С.472.
111. Радзинский В.Е. Цервикальный скрининг: клинический протокол / В.Е. Радзинский, А.В. Соловьева // Москва.- 2012.- С. 9.

112. Рахматулина М. Р. Новые возможности комплексной терапии аногенитальной папилломавирусной инфекции / М. Р. Рахматулина // Вестник дерматологии и венерологии.- 2011.- №2.- С.79-84.
113. Рахматулина М.Р. Анализ показателей заболеваемости ИППП, ВЗОМТ и бесплодием в РФ и ее субъектах / М.Р. Рахматулина, К.И. Плахова, О.Е. Литвин и соавт. // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии.- 2012; № 1, С.37-44.
114. Рахматулина М. Р. Опыт комплексной терапии аногенитальных (венерических) бородавок / М. Р. Рахматулина // Вестник дерматологии и венерологии.- 2012.- №4.- С.105-110.
115. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция и патология шейки матки / С.И. Роговская // М.: ГЭОТАР – Медиа.- 2008.
116. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки / С.И. Роговская // М. ГЭОТАР-Медиа.- 2009.- С.198.
117. Роговская С.И. Основы кольпоскопии. Учебное пособие. / С.И. Роговская, Т.В. Лопатина, И.А. Аполихина, С.В. Павлович // М.: 2010.
118. Роговская С.И. Новое в кольпоскопии / С.И. Роговская, Н.М. Подзолкова, Г.Н. Минкина и соавторы // Гинекология.- 2011.- №13 (5).- С.62-66.
119. Роговская С.А. Совершенствование лечебно-диагностических подходов к ВПЧ-инфекции гениталий / С.А. Роговская, Е.С. Акопова Е.А. Коган // Практическая медицина.- 2012. - №9 (65).- С. 236 – 240.
120. Роговская С.И. Эпидемиология ВПЧ – инфекции в России / С.И. Роговская, О.Ю. Шипулина, Г.Н. Минкина, Л.А. Коломиец, Н.М. Подзолкова // Профилактика рака шейки матки. Руководство для врачей под редакцией Г.Т. Сухих и В.Н. Прилепской.- 2012.- М. МЕДпресс-информ.- С.30 -37.
121. Роговская С.И. Профилактика рака шейки матки Кольпоскопическая классификация / С.И. Роговская, Г.Н. Минкина // Руководство для врачей

- под редакцией Г.Т. Сухих и В.Н. Прилепской.- 2012.- М. МЕДпресс-информ.- С.46-52.
122. Роговская С. И. Распространенность папилломавирусной инфекции в России / С. И. Роговская, И. В. Михеева, О. Ю. Шипулина // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2012.- №1.- С.25-33.
123. Роговская С.И. Практическая кольпоскопия / С.И. Роговская // Геотар – Медиа.- 2013.
124. Роговская С.И. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руководство для практикующих врачей / под редакцией С.И. Роговской, Е.В. Липовой // Москва: Издательство журнала Status Praesens.- 2014.- С.832.
125. Руководство «Инфекции, передаваемые половым путем». Институт здоровья семьи. - 2009. - С.22.
126. Рюмин Д.В. Современные особенности антибиотикотерапии некоторых социально-значимых ИППП / Д.В. Рюмин, Т.А. Шашлова // Пособие для врачей. Москва.- 2010.- с. 23.
127. Сафронникова Н.Р. Профилактика вирусозависимых онкологических заболеваний. Диагностика и лечение папилломавирусной инфекции / Н.Р. Сафронникова, В.М. Мерабишвили.- 2008.- С. 20-21.
128. Святенко Т.В. Папилломавирусная инфекция: современные гендерные аспекты клиники, диагностики, лечения / Т.В. Святенко, М.А. Николайчук // Medix. Anti-Aging. - 2009.- №4 (10).- С.52.
129. Селиванова Е.В. Определение белка Е7 вирусов папилломы 16/18 типов: новая ступень в профилактике развития рака шейки матки / Е.В. Селиванова, Е.Н. Звягинцев, В.А. Такмакова // Вестник «Лаборатории ДНК-диагностики».- 2011; 2 (11): 16-19.
130. Семенов Д.М. Папилломавирусная инфекция / Д.М. Семенов, С.Н. Занько, Т.И. Дмитраченко // СПб.: Диалект.-2008.
131. Серов В.Н. Гинекология: руководство для врачей / В.Н. Серов, Е.Ф. Кира // Москва.- 2008.- С.840.

132. Серов В.Н. Папилломавирусная инфекция гениталий: основные принципы лечения / В.Н. Серов, М.А. Твердикова, В.Л. Тютюнник // РМЖ. Мать и дитя. Акушерство и гинекология- 2010.- №19.- 1170 – 1174.
133. Сидорова И.С. Фоновые и предраковые процессы шейки матки / И.С. Сидорова, С.А. Леваков // М: «Медицинское информационное агенство» 2006. - С.- 96.
134. Соколова Т.М. Папилломавирусная инфекция шейки матки у девушек-подростков: ранняя диагностика, профилактика онкогенеза/ Т.М. Соколова, Е.В. Фоляк, К.Ю. Макаров, Т.М. Моисеенко // Медицина и образование Сибири: электронный научный журнал.-2011.-№4.- <http://ngmu.ru/cozo/mos/article/abauthors.phpid>
135. Соловьев А.М. Иммунотерапия изопринозином как адьювантный или самостоятельный способ лечения больных папилломавирусной инфекцией / А.М. Соловьев // Вестник дерматовенерологии и венерологии.- 2011.- №5.- С.146 – 151.
136. Старинский В.В. Профилактика злокачественных новообразований / В.В. Старинский, Л.М. Александрова // Онкология. Национальное руководство. Краткое издание.- 2013.- С. 101-106.
137. Стерн П.Л. Вакцины для профилактики рака шейки матки / П.Л. Стерн, Г.С. Китченер // М.: «МЕДпресс – информ».- 2011.- С.192.
138. Стовбун С.В. Можно ли предупредить передачу вируса папилломы человека в дискондартных парах? / С.В. Стовбун, М.А. Гомберг, В.А. Кучеров, Д.Ю. Сафронов, Т.Н. Фарзалиев // Практическая медицина.- 2011 май.- 2 (49).
139. Титмушш Э. Шейка матки Цитологический атлас / Э. Титмушш, К. Адамс // М.: Практическая медицина.- 2009.- С.-251.
140. 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, О.Ю. Шипулина, Т.Н.

- Минкина, Н.В. Большенко, В.И. Киселёва // Сборник трудов «Молекулярная диагностика – 2007».- Том III.- С. 151-154.
141. Трофимова О.Б. Определение воспроизводимости результатов цитологического исследования цервикальных соскобов / О.Б. Трофимова, Д.А. Куевда, О.Ю. Шипулина, Н.В. Большенко // Сборник трудов «Молекулярная диагностика – 2007».- Том III.- С. 155-158.
142. Трофимова О.Б. Сравнение уровня экспрессии транскриптов генов E 6/E 7 и E 4 ВПЧ в клетках цервикального эпителия при отсутствии или наличии дисплазии различной степени тяжести / О.Б. Трофимова, Д.А. Куевда, Н.В. Большенко, В.И. Киселёва // Сборник трудов «Молекулярная диагностика – 2010».- Том III.- С. 392-396.
143. Трофимова О.Б. Исследование ВПЧ в парах половых партнёров / О.Б. Трофимова, Д.А. Куевда, Н.В. Большенко // // Сборник трудов «Молекулярная диагностика – 2010».- Том III.- С. 396-400.
144. Тютюнник В.Л. Современные представления и основные принципы лечения неспецифического вагинита / В.Л. Тютюнник, О.И. Михайлова, Т.Э. Карапетян, М.К. Межидова // Российский медицинский журнал.- 2012; №1.- С.24-27.
145. Унанян А.Л. Вопросы патогенеза и терапии заболеваний шейки матки, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией / А.Л. Унанян, И.С. Сидорова, Ю.М. Коссович, Ю.А. Рязина, А.Э. Кадырова // Акушерство, гинекология и репродукция.- 2012.- №1.- С.27-30.
146. Файзуллина Е.В. Клинико-организационные аспекты медицинской помощи пациентам с аногенитальными бородавками как важнейший фактор сохранения репродуктивного здоровья населения / Е.В. Файзуллина, Д.В. Фризин, Л.К. Бунакова // Практическая медицина.- 2012. - № 9 (65). - С. 170-174.
147. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер // перевод с английского

под общей редакцией канд. мед. наук С.Е. Бацинского и канд. мед. наук С.Ю. Варшавского. Медиа Сфера. Москва.- С.67-68.

148. Франко Э.Л. Вакцинация против вируса папилломы человека: новый подход в борьбе против рака / Э.Л. Франко, Д.М. Харпер // Здоровье Украины.- 2007.- №19.- С.20-21.
149. Халимбекова Д.И. Мезонефроидный (светлоклеточный) рак женских половых органов (обзор литературы) / Д.И. Халимбекова, Е.А. Ульрих // Сибирский онкологический журнал.- 2012.- №6 (54).- С.76 – 83.
150. Харит С.М. Безопасность ВПЧ-вакцинации / С.М. Харит // Профилактика рака шейки матки. Руководство для врачей под редакцией Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской.- М.: МЕДпресс-информ.- 2012.- С.140-151.
151. Хрянин А.А. Новые возможности профилактики папилломавирусной инфекции / А.А. Хрянин, О.В. Решетников, Л.А. Коломиец // Вестник дерматологии и венерологии.- 2009.- №5.- С.49-55.
152. Хрянин А.А. Иммуномодулирующая терапия ВПЧ – ассоциированных заболеваний с позиции медицины, основанной на доказательствах / А.А. Хрянин, О.В. Решетников // Сибирский онкологический журнал.- 2011.- №3(45).- С.5 – 10.
153. Чернышова А.Л. Возможности лечения HPV-ассоциированного предрака и рака шейки матки препаратом «Гроприносин» / А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец // РМЖ.- 2012.- №1.- С.11-15.
154. Чулкова О.В. Диагностика и лечение фоновых и предраковых заболеваний вульвы / О.В. Чулкова, Е.Г. Новикова, В.В. Соколова, Е.А. Чулкова // Сибирский онкологический журнал.- 2012.- №5 (53).- С.18-22.
155. Шабалова И.П. Цитологическое исследование / Профилактика рака шейки матки. Руководство для врачей под редакцией Г.Т. Сухих и В.Н. Прилепской.- 2012.- М. МЕДпресс-информ.- С.53-63.
156. Шаргородская А. В. Опыт применения препарата глицирризиновой кислоты у молодых женщин с персистирующей папилломавирусной

- инфекцией / А. В. Шаргородская, Г. В. Лешкина, О. Ю. Шипулина // Акушерство и гинекология.- 2013.- №2.- С.119-123.
157. Шаталова А. Ю. Анализ факторов риска и клинико-лабораторных особенностей воспалительных заболеваний мочеполового тракта у женщин репродуктивного возраста / А. Ю. Шаталова, М. Р. Рахматулина, К. И. Плахова // Вестник дерматологии и венерологии.- 2012.- №1.- С.43-48.
158. Шварц Г.Я. Иммуномодулирующие средства в лечении ВПЧ-инфекции // Г.Я. Шварц, В.Н. Прилепская, О.А.Мынбаев.- Монография «Изопринозин в лечении папилломавирусной инфекции в гинекологической практике» М., ПромоушнМикс.- 2011.- С.-6.
159. Шевченко Е.А. Анализ этиологической структуры инфекций, передающихся половым путем, и иммунологической реактивности женщин с наличием папилломавирусной инфекции шейки матки / Е.А. Шевченко, О.А. Успенская // Вопросы вирусологии.- 2009; 4; 37-39.
160. Шипулина О.Ю. Алгоритм диагностики вируса папилломы человека /О.Ю. Шипулина // Справочник заведующего КДЛ.- 2010; №1.- С.3-11.
161. Шипулина О. Ю. Оценка частоты выявления ИППП и вирусов папилломы человека высокого и низкого онкогенного риска среди девушек-подростков Московской области / О. Ю. Шипулина, И. В. Михеева, Т. Н. Романюк // Эпидемиология и вакцинопрофилактика.- 2011.- №6(61).- С.35-41.
162. Шипулина О.Ю. Первая российская панель для контроля качества выявления вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска методами амплификации нуклеиновых кислот / О.Ю. Шипулина // Справочник заведующего КДЛ.- 2011.- №5.- С.35 – 42.
163. Шипулина О.Ю. Частота выявления вируса папилломы человека и инфекций, передаваемых половым путем, среди студенток медицинского вуза и факторы распространения инфекции / О.Ю. Шипулина, А.В. Шаргородская, Т.Н. Романюк, С.И. Роговская, Г.А. Шипулин //

Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.-2012.- №3.-С.26-31.

164. Шипулина О.Ю. Эпидемиологические особенности и меры профилактики онкогинекологической патологии папилломавирусной этиологии: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.-2013.
165. Шуршалина А.В. Оптимизация тактики ведения пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза /А.В. Шуршалина // Гинекология.- 2012.- №2.- Т14.- С.32-34.
166. Юсупова О.Н. Обоснование тактики консервативного лечения дисплазии шейки матки: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.Н. Юсупова. – СПб.- 2011. - 26 с.
167. Alliance for Cervical Cancer Prevention/ Preventing Cervical Cancer Worldwide. Washington.-2008.
168. Alvarez S.E. Sarah Spiegel Sphingosine-1-phosphate is a missing cofactor for the E3 ubiquitin ligase TRAF2 / S.E. Alvarez, K.B. Harikumar, N.C. Hait, J. Allegood, G. M. Strub, E.Y. Kim, M. Maceyka, H. Jiang, C. Luo, T. Kordula, S. Milstien // Nature.- 2010; 465: 1084–1088.
169. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer / CA Cancer J Clin// 2012; 62: 147-172.
170. Amant F. Gynecologic Cancers in Pregnancy: Guidelines of International Consensus Meeting / F. Amant, V. Calsteren, M. Halanska et al. // Int. J. Gynecol. Cancer. –2009. – Vol. 19, №1. – P. 1-13.
171. Andrae B. Screening-preventable cervical cancer risks: evidence from a nationwide audit in Sweden / B. Andrae, L. Kemetly, P. Sparen et al. // J. Natl. Cancer Inst.-2008; 100:622-629.

172. Arbyn M. Metaanalysis of the accuracy of rapid prescreening relative to full screening of pap smears / M. Arbyn, U. Schenck, E. Ellison, A. Hanselaar // *Cancer*.-2003.-Vol. 99.-P. 9–16.
173. Balkwill F. Inflammation and cancer: back to Virchow? / F. Balkwill, A. Mantovani // *Lancet*. - 2001; 375:539-45.
174. Bekkers R. Effects of HPV detection in population-based screening programmes for cervical cancer; a Dutch moment Text. / R.Bekkers, C.Meijer, L.Massuger et.al. // *Gynecol Oncol*. - 2006. - Mar. -100 (3). - P. 451-454.
175. Berman B. Anogenital warts. Treatment of Skin Disease. Comprehensive therapeutic strategies / B. Berman, C.C. Ramires, M.G. Lebwohl et al. // *Mosby*. - 2006. - P.47-49.
176. Bollman R. Human papillomavirus typing and DNA ploidy determination of squamous intraepithelial lesions in liquid-based cytologic samples / R. Bollman, G. Mehes, R. Torka et al. // *Cancer (Cancer Cytopathology)*.- 2003.- V.99.- N1.- P.57-62.
177. Bosch F. X. The causal relation between papfflomavirus and cervical cancer / F.X. Bosch, A. Lorinez, N. Munos, C.J. Meijer, K.V. Shacn // *Journal of clinical partology*.- 2002; Vol. 55, 4: 244-265.
178. Bosch F.X. Cervical cancer: epidemiology for non-epidemiologists / F.X. Bosch // *EUROGIN 2004 – International expert meeting, Nice–France, October 21–23; 2004. – p. 13.*
179. Bosch F.X. HPV and cervical cancer: screening or vaccination? / F.X. Bosch, X. Castellsague and S.de Sanjose // *British Journal of Cancer*. - 2008 (98). - 15-21.
180. Bosch F.X. The epidemiology of human papillomavirus infection and its association with cervical cancer / F.X. Bosch, Y.L. Qiao, X. Castellsague // *Int. J. Gynecol. Obstet*. - 2010. - Vol.94. Suppl.1. - P.518 – 521.
181. Bosch F.X. Факторы риска прогрессирования персистирующей ВПЧ-инфекции и развития злокачественных новообразований / F.X. Bosh,

- Silvia de Sanjose, Xavier Castallsague // Вакцины для профилактики рака шейки матки. Москва. «МЕДпресс-информ».- 2011.- С.71-73.
182. Bosch F.X. Comprehensive Control of HPV Infections and Related Diseases 20 November 2012 / F.H. Bosch, T.R. Broker, M. Schiffman, J. Cuzich, C.J.L.M. Meijer, R. Sankaranarayanan, X. Castellsague, J.J. Kim, M.A. Kane, M. Steben, L.A. Denny, M. Brotons and de Sanjose // 2012.- 20 Nov.- Vol. 30.- Suppl. 5.- P. F1-F202.
183. Branca M. Covariates of high-risk human papillomavirus (HPV) infections are distinct for incident CIN1, CIN2 and CIN3 as disclosed by competing-risks regression models / M. Branca, K. Syrjänen, I. Shabalova et al. // Eur J.Gynaecol Oncol. – 2012. – Vol. 33, N 1. – P. 5–14.
184. Brown D. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women / D. Brown, M. Shew, B. Qadadri et al. // J. Infect. Dis. – 2005; 191 (2): 182–192.
185. Brown R.E. Costs of detection and treatment of cervical cancer, cervical dysplasia and genital warts in the UK / R.E. Brown, J.G. Breugelmans, D. Theodoratou and S. Benard // Current Medical Research and opinion.-2006.- №22.- P. 663-670.
186. Burchell A.N. Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection / A.N. Burchell, R.L. Winer, S. Sanjose et al. // Vaccine. - 2006. - Vol.24. Suppl.3. - P.52 – 61.
187. Castle P.E. An association of cervical inflammation with high-grade cervical neoplasia in women infected with oncogenic human papillomavirus (HPV) / P.E. Castle, S.L. Hiller, L.K. Rabe et al. // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.- 2001. - Vol. 10, № 10. - P. 1021-1027.
188. Castle P.E. Short term persistence of human papillomavirus and risk of cervical precancer and cancer: population based cohort study / P.E. Castle, A.C. Rodríguez, R.D. Burk et al. // BMJ.- 2009; 339:b2569.
189. Cohen D. Follow-up Outcomes in a Large Cohort of Patients With Human Papillomavirus-Negative ASC-H Cervical Screening Test Results / D. Cohen,

- R.M. Austin, C. Gilbert et al. // *Am J Clin Pathol.* – 2012. – Vol. 138, N 4. – P. 517–523.
190. Critchlow C.W. Epidemiology of human papillomavirus infection. In: Mindel A., editor. *Genital warts. Human papillomavirus infection* / C.W. Critchlow, L.A. Koutsky // London. Edward Arnold.- 1995:53-81.
191. Cuzick J. Charter 10: New dimensions in cervical cancer screening / J. Cuzick, M. Mayrand, G.Ronco et al. // *Vaccine.* - 2006. -24S3. - P.90-97.
192. Cuzick J. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening / J. Cuzick, C. Clavel, K.U. Petry, et al. // *Int J Cancer.*- 2006; 119:1095-1101.
193. Cuzick J. Overview of Human Papillomavirus-based and Other Novel Options for Cervical Cancer Screening in Developed Countries / J. Cuzick, M. Arbyn, R. Sankaranarayanan, V. Tsu, G. Ronco, M.N. Mayrand et al. // *Vaccin.*- 2008; 26 (Supple 10): K 29-41.
194. Daxnerova Z. / Detection of human cytomegalovirus DNA in 986 women studied for human papillomavirus-associated cervical neoplasia / Z.Daxnerova, Z.Berkova, R.H.Kaufman et al. // *J.Lower genital tract disease.*- 2003; Vol.7; 3: 187-193.
195. Deluca G.D. Chlamydia trachomatis and papillomavirus infection in women with cytohistological abnormalities in uterine cervix / G.D. Deluca, H.M. Marin, E. Schelover et al. // *Medicina.*- 2006; Vol.66; 4: 405-408.
196. De Sanjose S. Worlde prevalence and genotype distribution of cervical human papilloma virus DNA in wormen with normal cytology: a meta – analysis / S. de Sanjose, M. Diaz et al. // *Lancet Infection Diseases.* - 2007. - 7:453 – 9.
197. De Vuyst H. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: A meta – analysis // *Int. J. Cancer.* - 2009. - Vol. 124 (7). - P.1626 – 1636.

198. Dillner J. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study / J. Dillner et al. // *BMJ*. - 2008; 337; a1754.
199. DiMaio D. Human papillomaviruses and cervical cancer / D. DiMaio, J.B. Liao // *Adv. Virus Res.* - 2006. - V. 66. - P.125-159.
200. Donovan B. A national outcome for quadrivalent HPV vaccination: declining rates of genital warts in Australia / B. Donovan, N. Franklin, R. Guy // et al. Abstracts, 26 HPV conference. – Montreal, 2010.
201. Donovan B. Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia / B. Donovan, N. Franklin, R. Guy et al. // *The Lancet Infectious Diseases*. - 2011; 11(1): 39-44.
202. Fairley C.K. What can surveillance of genital warts tell us? / C.K. Fairley, B. Donovan // *Sexual health*. - 2010 Sep; 7(3): 325-7.
203. Feltkamp M.C. Seroreactivity to epidermodysplasia verruciformis-related human papillomavirus types is associated with nonmelanoma skin cancer / M.C. Feltkamp, R. Broer, F.M. Summa et al. // *Cancer Rec.* - 2003. - V.63, №10. - P.2695-2700.
204. Franco E. Human Papillomavirus DNA versus Papanicolaou Screening Tests for Cervical Cancer / E. Franco et al. // *New England Journal of Medicine*. - 2007; 357: 1579-1588.
205. Frazer I.H. HPV vaccines / I. H. Frazer // *International of Gynecology and Obstetrics*. - 2006; 94 (1): 81-8.
206. Fischer G. Topical immunosuppressants genital lichen sclerosus and the risk of squamous cell carcinoma a case report / G. Fischer, J. Bradford // *J. Reprod. Med.* – 2007. -Vol. 57.- №4. – P. 329 – 331.
207. Garbe E. Incidence rates of anogenital warts in Germany / E. Garbe, T. Schink, R. Schulze-Rath et al. // Abstracts of 26 HPV conference. – Montreal.- 2010.
208. Gravitt P.E. High load for most high risk human papillomavirus genotypes is associated with prevalent cervical cancer precursors but only HPV 16 load

- predicts the development of incident disease / P. E. Gravitt, M. Butsch Kovacic, R. Herrero et al. // *International Journal of Cancer*. – 2008. – Vol. 121, №12. – P. 2787 – 2793.
209. Hampl M. New aspects in vulvar cancer: changes in localization and age of onset. / M. Hampl, S. Deckers-Figiel, J.A. Hampl, D. Rain, H.G. Bender // *Gynecol. Oncol.* - 2008; 109: 340-5.
210. Herrero R. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study / R. Herrero, X. Castellsague, M. Pawlita // *Journal of the National Cancer Institute*.-2003.-Vol. 95.-N 23.-P. 1772–1783.
211. Katki H.A. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population – based study in routine clinical practice / H.A. Katki, W.K. Kinney, B.Fetterman, T. Lorey, N.E. Poitras, L. Cheung, F. Demuth, M. Schiffman, S. Wacholder, P.E. Castle// *Lancet Oncol.* - 2011. - Jul; 12 (7):663-72.
212. Kenter G.G. Vaccination against HPV-16 Oncoproteins for Vulvar Intraepithelial Neoplasia / G.G Kenter et al. // *New England Journal of Medicine*. - 2010; 362: 655-656.
213. Kim J.J. Cost – effectiveness of alternative triage studies for atypical squamous cells of undetermined significance / J.J. Kim, T.C. Wright., S.J. Goldie // *JAMA*. - 2002.-Vol.287.-P.2382-2390.
214. Kim J.J. Cost-effectiveness of human papillomavirus DNA testing in the United Kingdom, the Netherlands, France and Italy / J.J. Kim, T.C. Wright, S.J. Goldie // *Journal of the National Cancer Institute* .-2005; 97 (12): 888-895.
215. Kitchener H.C., Peto J., Wheeler P. et al. ARTISTIC: a randomized train of human papillomavirus (HPV) testing in primary cervical screening. *Health Technol Assess*.2009 Nov.-13(51):1-150.
216. Kjaer S.K. Type specific persistence of high risk human papilloma virus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in

- young women: population based prospective follow up study / S.K. Kjaer, A.J. van der Brule, G. Paull et al. // *British Medical Journal*. - 2002. - 325: 572.
217. Klein S.L. Sex differences in susceptibility to viral infection / Sabra L Klein, Anne Jedlicka, Andrew Pekosz // *The Lancet Infectious Diseases*. - 2010 (1). - №4. - P. 93-122.
218. Kwasniewska A. Chlamydia trachomatis and Herpes simplex virus 2 infection in vulvar intraepithelial neoplasia associated with human papillomavirus / A. Kwasniewska, E. Korobowisz, J. Visconti et al. // *Gynaecolog. Oncol.*-2006; Vol.66; 4: 405-408.
219. Lacey J.V. Asensitive, type-specific, fluorogenic probe assay for detection of human papillomavirus DNA / J.V. Lacey, C.A. Swanson, L.A. Brinton et al. // *Cancer*.- 2003.- V.98.-№4.-P.814-821.
220. Maaik A. Vaginal and (Uncommon) cervical cancer in the Netherlands, 1989 – 2003 / A. Maaik et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer*. - 2010. - Vol.20. - P.138 – 143.
221. Medeiros L.R. Vertical transmission of the human papillomavirus: a systematic quantitative review / L.R. Medeiros, A.B. Ethur, R.R. Zanini // *Cad. Saude Publica, Rio de Janeiro* 2005.-Vol. 21 (4). - P.1006-1015.
222. Mellin H. Prevalence of High-Risk Human Papillomavirus DNA in Nonkeratinizing (Cylindrical Cell) Carcinoma of the Sinonasal Tract / H. Mellin, S. Friesland, G. Auer et al. // *Anticancer. Res*. - 2003.-V.23. - №3. - P.2821-2828.
223. Moscicki A.B. HPV infections in adolescents / A.B. Moscicki // *Disease Markers*. - 2007. - 73: 229 – 34.
224. Moyer V.A. Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement / V.A. Moyer // *June 2012*; 156 (12): 880-91.
225. Murillo R. Cervical cancer screening programs in Latin America and the Caribbean / R. Murillo // *Vaccine*. - 2008 (26). - P.37-48.
226. Paavonen J. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04 - adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by

- oncogenic HPV types (PATRICIA) : final analysis of a double-blind, randomised study in young women / J. Paavonen, P. Naud, J. Salmeron et al. // *Lancet*.- 2009; 374: 301–14.
227. Papanicolaou G.N. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus / G.N. Papanicolaou, H. Traut // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 1941. – Vol. 42. – P. 193 – 205.
228. Papanicolaou G.N. A new procedure for staining vaginal smears / G.N. Papanicolaou // *Science* 1942. - Vol.95. - № 2469. - P.438-439.
229. Park J.Y. The association of pre – conization high – risk HPV load and the persistence of HPV infection and persistence/recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after conization / J.Y. Park, K.H. Lee, S.M. Dong et al. // *Gynecol Oncol*.- 2008.- 108(3): 549 – 54.
230. Parkin D.M. The burden of HPV-related cancers / D.M. Parkin, F. Bray // *Vaccine*.-2006. Vol.24 (Suppl.3) P.11-25.
231. Peto J. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK / J. Peto., C. Gilhem., O. Fletcher., F.E. Matthens // *Lancet*.- 2004.- Vol.364.- P.249 – 256.
232. Peto J. Time since first sexual intercourse and the risk of cervical cancer / J. Peto, M. Plummer, S. Franceschi // *Int J Cancer*. – 2012. – Vol. 130, №11. – P. 2638–2644.
233. Pileggi C. Is HPV DNA testing specificity comparable to that of cytological testing in primary cervical cancer screening? Results of a meta – analysis of randomized controlled trials / C. Pileggi, D. Flotta, A. Bianco, C.G. Nobile, M. Pavia // *Int J Cancer*.- 2013. - Dec 3. doi: 10.1002/ijc.28640.
234. Population Estimates Program. Washington, D.C.: US Census Bureau; 2000. Available at: <http://www.census.gov/population/estimates/nation/intfile2-1.txt>.
235. Realacci M. Detection of oncogenic HPV and identification of 72Arg polymorphic p53 by in situ PCR for clinical routine purposes / M. Realacci, G.A.Perrone, P.Sale et al. // *Anticancer Research*. - 2006; Vol.26; 4: 3095-3103.

236. Rijkaart D.C. Human papillomavirus testing for the detection of high – grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomized controlled trail / D.C. Rijkaart, J.Berkhof, L. Rozendaal et al. // *Lancet Oncol.*-2012.- 13:78-88.
237. Ritchie J.M. The Epidemiology and Risk Factors of Head and Neck Cancer: a Focus on Human Papillomavirus / J.M. Ritchie, E.M. Smith, K.F. Summersgill et al. // *Int. J.Cancer.*- 2003.- V.104.- №3. - P.336-344.
238. Rodriguez A.C. Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infection / A.C. Rodriguez, M. Schiffman, R. Herrero, S. Wacholder, A. Hildesheim, P.E. Castie et al. // *Journal of the National Cancer Institute.*- 2008; 100 (7); 513-7.
239. Ronco G. Health technology assessment report: HPV DNA based primary screening for cervical cancer / G. Ronco, A. Biggeri, M. Confortini et al. // *Epidemiol Prev.*-2012.-May-Aug.-36 (3-4 Suppl): e1-72.
240. Ronco G. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomized controlled trials / G. Ronco, J. Dillner, K.M. Elfsröm et al. // *The Lancet.*-2013; doi:10.1016/S0140-6736(13)62218-7.
241. Saslou D. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer / D. Saslou, D. Solomon et al. // *CA Cancer J Clin.*- 2012; 62: 147-172.
242. Schiffman M. Integration of human papillomavirus vaccination, cytology, and human papillomavirus testing / M. Schiffman // *Cancer.*- 2007; 111 (3): 145-53.
243. Singh P. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical vaginal trachelectomy and adjuvant chemotherapy for clear cell cancer of the cervix a feasible approach and review / P. Singh, J. Nicklin, T. Hassall // *Int. J. Gynecol. Cancer.*- 2011.- Vol.21.- P.137 – 140.

244. Singer A. Lower Genital Tract Precancer / A. Singer, J.M. Monaghan // Colposcopy Elsevier. - 2011.
245. Smith E.M. Human papillomavirus and types in newborns and parents / E.M. Smith E.M., J.M. Retchie, J. Yankowitz // Sexually transmitted diseases.- 2004. - Vol. 31 №1. P.57-62.
246. Smith J. Human papillomavirus type distribution in invasive cancer and high-grade cervical lesions: A meta-analysis update / J. Smith, L. Lindsay, B. Hoots et al. / Int J Cancer. - 2007. - №121. - P.621-632.
247. Snijders J. The value of viral load in HPV detection in screening / J. Snijders, C. Meijer // HPV Today. - 2006.-8.-P.8-9.
248. Solomon D. The Bethesda System for reporting cervical cytology. Definition, criteria, and explanatory notes / D. Solomon, R. Nayar // Springer.- 2004.-XXIII. - P.-191.
249. Stanley M.A. HPV: from infection / M.A. Stanley, M.R. Pett, N. Coleman // Biochem. Soc. Trans. – 2007. – Vol. 35, N 6. – P. 1456-1460.
250. Veldhuijzen N.J. Факторы, влияющие на передачу вируса папилломы слизистых оболочек человека / Nienke J Veldhuijzen, Peter JF Snijders, Peter Reiss, Chris JLM Meijer, Janneke HHM van de Wijgert // The Lancet Infectious Diseases.- 2011 (2).- №1.
251. Wang Y.B. Prevalence of human papillomavirus in the pubic hair follicles of healthy men and male patients with genital warts / Y.B. Wang, T. Han, C.X. Zhao // Zhonghua Nan Ke Xue.- 2010; 16: 9: 783-785.
252. Winer R.L. Development and duration of human papillomavirus lesions after initial infection Text / R.L. Winer R.L. et al. // J. Infect. Dis. -2005. - Vol.191.- P.731-738.
253. Научная библиотека диссертаций и авторефератов disserCat <http://www.dissercat.com/content/sovershenstvovanie-profilaktiki-boleznei-zhenskikh-polovykh-organov-i-papillomovirusnoi-infe#ixzz3FIIOPZrf>

254. Workowski K.A., Berman S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines. 2010. MMWR Recomm Rep.- 2010 Dec 17; 59 (RR-12): 1-110.
255. Wright T.C. Consensus Guidelines for the Management of Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia / T.C. Wright, J.T. Cox, L.S. Massad // Genit.Tract Dis.-2003 Jul. - 7 (3): 154-167.
256. Wright T.C. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening / T.C. Wright, M. Schiffman, D. Solomon // Obstet Gynecol.- 2004 Feb.- 103 (2): 304-9.
257. Wittet S. All girls deserve protection from cervical cancer / S. Wittet // Geneva: GAVI Alliance. - 2009.
258. Woida Ch. Prevalence of cervical and intrauterine human papillomavirus infection in the third trimester in asymptomatic women / Ch. Woida, A.Huber, G. Hudelist // J. Soc. Gynec. Investing.- 2005. - Vol. 12. - P. 444-454.
259. World Health Organization (WHO). Comprehensive Cervical Cancer Control. A guide to essential practice. - Geneva; WHO 2006. Accessed 23 July 2009.
260. World Health Organization (WHO). Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice. – Geneva. - 2010.
261. World Health Organization (WHO). Sexually transmitted infections. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs110/en/> Информационный бюллетень N°110. Август 2011 г.
262. World Health Organization (WHO). HPV and disease prevention. ICO/WHO Monograph // Vaccine. - 2012. - 20 Nov. - Vol.30. - Suppl.5. - P. F55. - URL: www.sciencedirect.com.
263. Zhou X.B. Human Papillomavirus in Squamous Cell Carcinoma of Esophagus in a High-Risk Population / X.B. Zhuo, M. Guo, L.P. Quan et al. // World. J. Gastroenterol. - 2003. - V.9. - № 6. - P. 1170-1173.
264. Zur Hausen H. Condylomata acuminata and human genital cancer / H. Zur Hausen // Cancer Res.- 1976; 36:794.

265. Zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancer – a brief historical account / H. Zur Hausen // *Virology*. – 2009; 384, 2:260-265.