Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

Направление «Медицина»

Кафедра инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии

**ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА**

НА ТЕМУ: «КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ С ВПЧ-ИНФЕКЦИЕЙ»

Выполнила студентка 16.С07-м группы

Гриб Полина Васильевна

Научный руководитель:   
к. м. н., доцент Петунова Янина Георгиевна

Санкт-Петербург

2022 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

[Глава 1. ВПЧ – современная клинико-диагностическая характеристика (обзор литературы) 8](#_Toc104473297)

[1.1. ВПЧ-инфекция аногенитальной области 8](#_Toc104473298)

[1.2. Эпидемиология 9](#_Toc104473299)

[1.3. Патогенез. 11](#_Toc104473300)

[1.4. Клинические проявления. 16](#_Toc104473301)

[1.5. Диагностика. 21](#_Toc104473302)

[1.6. Профилактика 22](#_Toc104473303)

[Глава 2. Материал и методы 27](#_Toc104473304)

[2.1. Материал 27](#_Toc104473305)

[2.2. Методы 28](#_Toc104473306)

[2.2.1. Методы диагностики ВПЧ инфекции 28](#_Toc104473307)

[2.2.2. Диагностика ИППП 28](#_Toc104473308)

[2.2.3. Оценка социально-демографических и поведенческих показателей. 29](#_Toc104473309)

[2.2.4. Методы статистической обработки результатов исследования 29](#_Toc104473310)

[Глава 3. Результаты собственных исследований 31](#_Toc104473311)

[3.1. Частота выделения разных типов ВПЧ 31](#_Toc104473312)

[3.2. Гендерные особенности выявленных типов ВПЧ 31](#_Toc104473313)

[3.3. Клинические проявления ВПЧ инфекции 33](#_Toc104473314)

[3.4. Поведенческие особенности 35](#_Toc104473315)

[3.5. Структура сопутствующих других ИППП 39](#_Toc104473316)

[3.6. Оценка влияния основных факторов риска заражения ВПЧ разной степени онкогенного риска. 41](#_Toc104473317)

[ЗАКЛЮЧЕНИЕ 45](#_Toc104473318)

[ВЫВОДЫ 48](#_Toc104473319)

[СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 50](#_Toc104473320)

[ПРИЛОЖЕНИЕ 55](#_Toc104473321)

**Список сокращений**

ВПЧ – вирус папилломы человека

LR-HPV – ВПЧ низкого онкогенного риска

HR-HPV – ВПЧ высокого онкогенного риска

CIN 1 – легкая дисплазия, цервикальная интраэпителиальная неоплазия 1 степени

CIN 2 – умеренная дисплазия

CIN 3 – тяжелая дисплазия или карцинома in situ

HSIL – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени

LSIL – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени

VAIN – интраэпителиальная неоплазия влагалища

PIN – интраэпителиальная неоплазия полового члена

AIN – анальная интраэпителиальная неоплазия

VIN – вульварная интраэпителиальная неоплазия

ПВП - Поражения в виде пятен

РОДВК – Российское общество дерматовенерологов и косметологов.

**Введение**

**Актуальность проблемы**

Проблема ВПЧ-инфекции не теряет своей актуальности, несмотря на многочисленные исследования в области вирусологии. Заболевания, вызванные ВПЧ, чрезвычайно распространены и поражают более 80% сексуально активного населения всех стран мира [1]. Считается, что ВПЧ-инфекция встречается одинаково часто как у мужчин, так и у женщин, ведущих активную половую жизнь. При однократном половом акте инфицирование происходит примерно в 60% случаев [2]. Наиболее частым проявлением ВПЧ-инфекции являются остроконечные кондиломы – пальцевидные разрастания на внутренних и наружных половых органах, промежности, перианальной области [3].

На сегодняшний день доказана роль ВПЧ-инфекции в развитии ВПЧ-ассоциированного рака аногенитальной области как среди женщин, так и среди мужчин. В литературе описаны предположения о возможной корреляции между наличием сопутствующих ИППП, которые вызывают микроповреждения ткани и более высоким риском развития ВПЧ-ассоциированного онкологического процесса. Появляется все больше доказательств возможного поддержания персистенции ВПЧ в цервикальном эпителии воспалительными процессами, индуцированными возбудителями ИППП [4, 5]. Следовательно, дальнейшее изучение частоты, структуры, факторов риска ВПЧ-инфекции является актуальным.

**Цель исследования:** провести анализ клинических и эпидемиологических особенностей ВПЧ инфекциианогенитальной области.

**Задачи исследования:**

1.Определить гендерные особенности выделения ВПЧ разного онкогенного риска

2. Оценить гендерные особенности клинических проявлений инфекции, вызванной ВПЧ.

3. Изучить особенности полового поведения.

4. Изучить частоту и структуру других сопутствующих ИППП у пациентов с инфекцией, вызванной ВПЧ.

5. Выделить наиболее значимые факторы риска заражения ВПЧ разной степени онкогенного риска.

**Научная новизна исследования**

Продемонстрировано, что ВПЧ инфекция выявлялась у 93 (25,83%) из 360 пациентов, обратившихся на ежегодный осмотр.

При оценке структуры клинических проявлений было отмечено преобладание остроконечных кондилом (63,44%). Установлено, что клинические проявления наблюдались у всех мужчин, а у женщин они отсутствовали в половине случаев.

Установлено, что среди высокоонкогенных типов ВПЧ преобладают: 16 тип – в 24,73% случаев, 51 тип – в 10,75% случаев, 45 тип – в 8,60% случаев. Из ВПЧ низкого онкогенного риска наиболее часто выделялись: 6 тип – 33,33% случаев, 11 тип – 21,50% случаев, 40 тип – 12,90% случаев.

В 46,23% случаев доказано сочетание разных по степени онкогенности типов ВПЧ.

Доказано, что в 27,95% случаев у пациентов с клиническими проявлениями ВПЧ выявлялись также другие сопутствующие ИППП. В половине случаев выделялись два и более возбудителя одновременно (13,97%).

Доказано, что, наибольшее влияние на заражение высокоонкогенными типами ВПЧ оказали: наличие других сопутствующих ИППП в анамнезе (OR=8,080) и наличие случайных половых связей (OR=6,600).

**Теоретическая и практическая значимость работы.**

Основными факторами риска, приводящими к развитию ВПЧ-инфекции высокоонкогенными типами, являются наличие в анамнезе случайных половых связей и других сопутствующих ИППП. Преобладание в возрастной структуре пациентов с ВПЧ-инфекцией аногенитальной области возрастной группы от 20 до 29 лет, а также преимущественное выявление высокоонкогенных типов ВПЧ среди женщин диктует необходимость усилить санпросвет работу среди этих категорий с целью предотвращения заражения ИППП и профилактики раннего вступления в половую жизнь. А также частая сочетаемость ВПЧ с другими ИППП говорит о целесообразности обследования пациентов на всю группу ИППП.

**Методология и методы исследования.**

Методологической основой ВКР явилось последовательное применение методов научного познания. Работа выполнена в два этапа. На первом этапе проведено ретроспективное поперечное сравнительное исследование путем бесповторной выборки и обработки карт стационарного больного пациентов с ВПЧ-инфекцией аногенитальной области, на втором — обсервационное исследование («случай-контроль»)**.** Выполнена корректная обработка результатов собственных исследований с применением современных методов статистического анализа. Работа выполнена с соблюдением требований национального стандарта Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ 52379–2005.

**Степень достоверности и апробация результатов**

Степень достоверности результатов проведенных исследований определяется соответствием дизайна исследования сформулированным задачам, использованием достаточных по объему репрезентативных выборок обследованных пациентов, использованием высокоинформативных методов диагностики с применением адекватных методов вариационной статистики. Положения, выводы и рекомендации аргументированы и логически вытекают из анализа полученных данных.

Материалы выпускной квалификационной работы доложены и обсуждены на XXV Международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – Человек и его здоровье», а также на Всероссийском научном форуме «Студенческая наука – 2021». Награждена дипломом III степени. И на Всероссийском научном форуме «Студенческая наука – 2022» СПбГПМУ. А также на VI Всероссийском конгрессе по медицинской микробиологии, клинической микологии и иммунологии XXV Кашкинские чтения (2022 г.).

**Личное участие автора в получении результатов**

Автором обоснованы цель, задачи исследования, сформулированы выводы и основные положения, выносимые на защиту. Автором лично осуществлялось планирование исследования, обработка архивных данных, анализ гендерных особенностей и клинических проявлений ВПЧ, поведенческих особенностей пациентов, анализ структуры других ИППП у пациентов с ВПЧ, оценка значимых факторов риска в развитии ВПЧ разной степени онкогенного риска, интерпретация результатов ПЦР-исследований, обобщены и статистически обработаны результаты исследования.

# **Глава 1. ВПЧ – современная клинико-диагностическая характеристика (обзор литературы)**

Вирус папилломы человека (ВПЧ) — группа чрезвычайно распространенных и генетически разнородных ДНК-содержащих вирусов, поражающих эпителий кожных покровов и слизистых оболочек [1].

Исторически ВПЧ инфицирует людей на протяжении длительного времени. Бородавки, как на руках, так и подошвенные, были известны еще во времена древних греков и римлян, а наружные аногенитальные кондиломы упоминаются еще в более ранних документах. С помощью полимеразной цепной реакции удалось выделить ДНК ВПЧ 18 у мумии XVI в. Марии Арагонской (1503–1568 гг.) [7].

Вирусы папилломы человека, инфицирующие эпителиальные клетки кожи и слизистых оболочек, этиологически связаны с развитием патологических изменений шейки матки и, собственно, рака шейки матки, а также аногенитальных бородавок (кондилом) и рецидивирующего респираторного папилломатоза. Помимо этого, ВПЧ ассоциирован с другими злокачественными новообразованиями — плоскоклеточным раком ануса, вульвы, вагины, пениса, а также головы и шеи [6].

## **1.1. ВПЧ-инфекция аногенитальной области**

Различные типы ВПЧ могут вызывать изменения на коже, в слизистой оболочке аногенитального тракта и верхних дыхательных путей.

В настоящее время известно около 200 типов ВПЧ. В последние годы, согласно классификации ВПЧ на базе полногеномных секвестров, принято выделять филогенетические группы α, β, γ, μ и ι. Каждая группа имеет свои особенности в жизненном цикле [1].

Alpha-род состоит из 30 типов ВПЧ, которые поражают слизистые оболочки половых путей, а также нескольких кожных типов ВПЧ. Данная группа подразделяется на два типа: а) высокоонкогенные ВПЧ (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82), длительная персистенция которых должна настораживать клинициста с позиции возможного развития предраковых, а затем и злокачественных заболеваний шейки матки, вульвы и влагалища и ануса [8]; б) низкоонкогенные ВПЧ (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 59, 61, 72, 81), вызывающие доброкачественные изменения – аногенитальные экзофитные и эндофитные кондиломы [9]. Beta-папилломавирусы относятся к кожным типам ВПЧ и делятся на высоко- и низкоонкогенные типы. Gamma-папилломавирусы также тропны к эпителию кожи, но очень редко вызывают ее раковые поражения. Mu-, nu-папилломавирусы обнаруживаются при доброкачественных поражениях кожи [9].

Кроме того, следует отметить, что внутри генотипов ВПЧ существуют свои линии и сублинии. Так ВПЧ 16 типа имеет четыре основные линии: A, включая A1–3 (европейскую) и A4 (азиатскую) сублинии; Б (африканский 1); C (африканский 2) и D, включая американцев азиатского происхождения (AA) и североамериканцев (NA). Таким же образом среди ВПЧ 18 типа выделяют три основные линии (A, B и C) и дополнительные подлинии (от A1 до A5 и от B1 до B3) с трансляцией [A1 и A2 = AA (азиатские индейцы), A3 до A5 = E (европейский) и B/C = AFR (африканский)] [10].

Исследователи провели анализ онкогенного риска сублиний ВПЧ 16 типа и обнаружили, что сублинии A4, C, D2 и D3 имели более высокий риск предрака шейки матки и рака по сравнению с сублиниями A1/A2 [11].

Также, проведенный Hang D., Yin Y et al. метаанализ, показал, что на линию А приходилось большинство азиатских вариантов ВПЧ 16, а сублиния А4 была более онкогенной, чем А1-3 в Китае [12].

## **1.2. Эпидемиология**

Более 80% сексуально активного населения планеты в течение жизни инфицируются вирусом папилломы человека [1].

Согласно систематизированному анализу мировых данных, заболеваемость аногенитальными бородавками мужчин и женщин (включая новые случаи и рецидивы заболевания) варьирует от 160 до 289 случаев на 100000 населения, со средним значением 194,5 случаев на 100000 населения, а средний ежегодный уровень выявляемости новых случаев аногенитальных бородавок составляет 137 случаев на 100000 населения среди мужчин и 120,5 случаев на 100000 населения среди женщин [13].

В Российской Федерации показатель заболеваемости аногенитальными бородавками в 2018 году составил 18,8 случаев на 100000 населения: у лиц в возрасте от 0 до 14 лет – 0,58 случаев на 100000 населения, у лиц в возрасте 15-17 лет - 21,1 случаев на 100000 населения, у лиц в возрасте старше 18 лет - 22,8 случаев на 100000 населения. Однако данные показатели не отражают истинного уровня заболеваемости и являются следствием неполной регистрации новых случаев аногенитальных бородавок [13].

Среди факторов риска в литературе отмечают количество половых партнеров, возраст первого полового акта, иммуносупрессивные состояния (включая ВИЧ) и наличие других ИППП, таких как простой герпес. Остается спорной связь с курением и использованием оральных контрацептивов [14].

Пик заболеваемости наступает примерно через 10 лет после начала половой жизни, обычно в возрасте от 24 до 30 лет для обоих полов. Хотя распространенность с возрастом снижается, исследования показывают второй поздний пик заболеваемости у женщин в пятом десятилетии [15, 16].

Также ученые отмечают высокую заболеваемость среди мужчин, практикующих секс с мужчинами (МСМ) [17].

Считают, что 16 и 18 типы ВПЧ чаще других вовлечены в патогенез развития злокачественных опухолей аногенитальной области. При этом отмечают, что ВПЧ способствует развитию рака шейки матки практически в 100% случаев, в 85% вызывает опухоли анального канала и составляет 50% случаев опухолей полового члена и вульвы [18].

## **1.3. Патогенез**

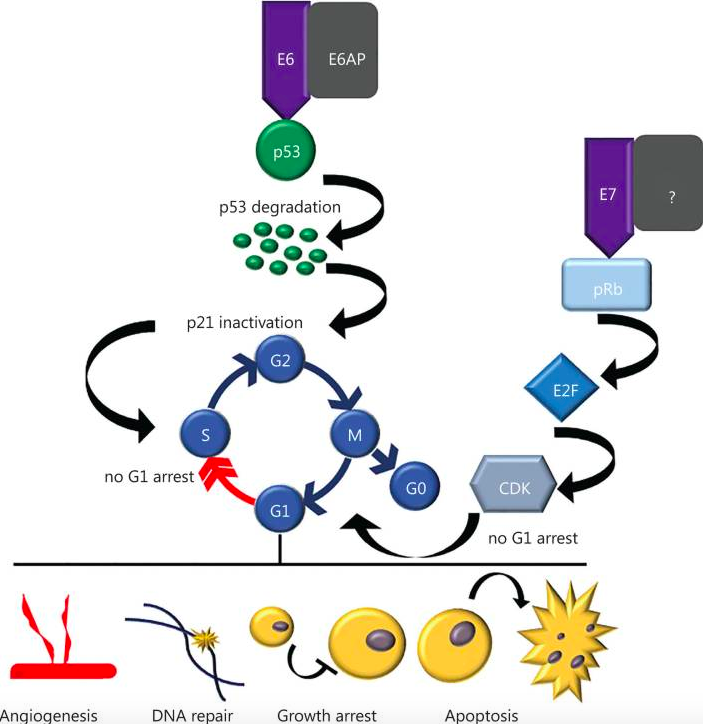
ВПЧ имеет диаметр примерно 50 нм и имеет капсид без оболочки с икосаэдрической симметрией; его ДНК состоит из двойной спирали с геномом от 5748 ( Sparus aurata papillomavirus type 1; SaPV1) до 8607 нуклеотидов ( Canine papillomavirus type 1; CPV1). Вирусный капсид состоит из 72 пентамеров основного белка L1 и 12 молекул вторичного белка L2 [19].

В составе ДНК имеются 3 функционально активные области: ранняя – Е (early), поздняя - L (late) и регуляторная область URR (Upstream Regulatory Region). Область Е содержит гены, кодирующие шесть «ранних» белков: Е1, Е2, Е4, Е5, Е6, Е7, которые участвуют в репликации вирусной ДНК и формировании вирионов в инфицированных клетках эпителия [14].

Белок E1 представляет собой АТФ-зависимую ДНК-геликазу, важен для репликации и амплификации вирусного генома в ядре инфицированных клеток. Белок E2 регулирует жизненный цикл вируса, является соактиватором репликации вирусного генома, рекрутируя белок E1, и работает как фактор транскрипции для белков E6 и E7 [14].

Белки Е6 и Е7 определяют онкогенные свойства вируса, подавляя клеточные белки p53 и pRb – супрессоры опухолей. Взаимодействие вирусных белков Е6 и Е7 с клеточными белками нарушает стабильность клеточного генома, процессы дифференцировки клеток и стимулирует их пролиферацию [20].

В литературе имеются данные о том, что только HPV E6 и E7 высокого риска могут связываться с p53 или pRb, подтверждая, что рак, связанный с HPV, возникает только из высокоонкогенных типов HPV. Деградация p53 приводит к инактивации одной из его мишеней – p21 (ингибитор циклин-зависимой киназы), который предотвращает переход клеток в S фазу, способствуя остановке клеточного цикла в G1. E7 нацелен на pRb для убиквитинирования, что приводит к высвобождению факторов транскрипции E2F, которые транскрибируют циклин E, циклин A и p16INK4A, ингибитор CDK4/6, заставляя клетки преждевременно вступать в S-фазу [20, 21, 22].



**Рисунок 1. Влияние вирусных онкобелков E6 и E7 на клеточные процессы.**

(Szymonowicz KA, Chen J., 2020)

Деградация как p53, так и pRb, опосредованная ВПЧ высокоонкогенного риска, приводит к клеточной иммортализации, которая, по-видимому, ведет к развитию дисплазии высокой степени (CIN 2 и 3) с потенциалом прогрессирования в инвазивную карциному [22].

Вирусный белок E4 имеет некоторые характеристики основных белков и экспрессируется на поздних стадиях вирусного цикла; он связывается с кератиноцитами, вызывая их разрыв и способствуя высвобождению и передаче вируса. Белок E5 представляет собой гидрофобный трансмембранный белок, присутствующий в роду альфа, с ролью уклонения от иммунного ответа и апоптоза [14].

Гены области L кодируют «поздние» структурные белки вирусного капсида L1 и L2. Белок L1 является основным производителем вирусного капсида, в то время как белок L2, помимо составления капсида, участвует в инкапсидации вирусной ДНК, а также в проникновении и перемещении вируса в ядре. Белок L1 обладает высокой иммуногенностью и служит основой для вакцин, используемых для предотвращения инфекции ВПЧ [14].

Кодирующие участки генома разделены некодирующей областью URR, которая регулирует экспрессию генов, репликацию ДНК и сборку вирионов. [23].

ВПЧ, эпителиотропный вирус, поражает базальные эпителиальные клетки (недифференцированные кератиноциты). Вирус проникает в клетки базального эпителия через микро-раны или микро-ссадины.

Вирус связывается с гепарансульфатными протеогликанами, расположенными на базальных клетках, которые считаются первичными рецепторами ВПЧ [19]. Этому связыванию способствует белок L1, который вызывает изменения в вирусном капсиде. Путем эндоцитоза вирус попадает в клетку и затем вирусный геном под влиянием белка L2 проникает в ядро [14, 24].

Ученые пришли к выводу, что ВПЧ внедряется в базальные клетки со свойствами стволовых клеток или, в случае с ВПЧ высокого онкогенного риска, такие свойства появляются у других клеток, в которые он внедряется. Данный вывод подтверждается экспериментальными исследованиями на животных моделях, где было доказано, что ВПЧ CRPV (кроличий̆ тип) в основном внедряется в волосяные фолликулы, где находятся эпителиальные стволовые клетки. При поражении шейки матки «мишенью» ВПЧ являются резервные клетки эпителия шейки матки. Более точного исследования касательно клеточных мишеней ВПЧ еще не было проведено, поэтому данное мнение остается гипотезой, хотя и очень вероятной [9]*.*

Под влиянием белков E6 и E7 происходит неконтролируемая пролиферация кератиноцитов. В результате количество вирусных копий увеличивается до тысяч копий на клетку [24].

Белок E7 нейтрализует противовирусную и противоопухолевую активность организма, ингибирует экспрессию генов основного комплекса гистосовместимости, затрудняя распознавание опухолевых клеток иммунной системой хозяина [14, 25, 26].

Белки E6 и E7 могут подавлять экспрессию интерферонов 1 типа (IFN-1) в клетках-хозяевах. Регуляторный фактор-1 IFN (IRF-1) может индуцировать продукцию транспортера презентации антигена (TAP-1), IFN-β и белка-1 хемотаксиса моноцитов (MCP-1), который очень важен для клеточного иммунитета и играет роль в профилактике воспаления в инфицированных местах. Отсутствие ко-стимулирующих сигналов от воспалительных цитокинов, включая IFN, во время распознавания антигена может вызывать иммунную толерантность, а не соответствующие реакции. Кроме того, белок Е5 HPV16 подавляет экспрессию HLA-класса 1 и снижает распознавание CD8+ Т-лимфоцитами. Отсутствие продукции цитокинов в сайтах, инфицированных ВПЧ, предотвращает активацию и созревание дендритных клеток, тем самым ингибируя активацию положительного ответа цитотоксических лимфоцитов [27].

Существует мнение, что люди с определенными аллелями основного комплекса гистосовместимости (например, HLA-DQB1\*0602 и HLA-DRB1\*1501) также более восприимчивы к персистирующей инфекции ВПЧ и имеют повышенный риск развития рака шейки матки [28].

Наличие иммуносупрессии клеточного звена иммунитета (снижение иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, уменьшение общего количества Т-лимфоцитов) и уменьшение клеток Лангерганса (например, у курящих), может приводить к активации папилломавирусной инфекции [29].

ВПЧ, как правило, завершает свой жизненный цикл в эпителиальных клетках; не вызывает виремию, лизис клеток или воспаление; и остается защищенным от иммунной системы за счет механизмов уклонения от врожденного иммунного ответа в дополнение к задержке адаптивного иммунного ответа. Как правило, это явление коррелирует с устойчивыми инфекциями ВПЧ и повышенным шансом прогрессирования новообразований [14].

ВПЧ высокого риска присущи свойства, которые не встречаются у низкоонкогенных типов ВПЧ. Это связано главным образом с функционированием продуктов генов Е5, Е6, Е7 и особенностями регуляции их экспрессии [9, 20, 22].

Отличительные свойства белков Е6 HR-HPV (ВПЧ высокого риска) – наличие С-концевого PDZ-связывающего домена. Кроме того, ВПЧ высокого риска экспрессируют белки Е6 и Е7 с одного и того же промотера, уровни этих белков регулируются дифференцированными сплайсингами. В отличие от ВПЧ высокого риска, LR-HPV (низкоонкогенные типы ВПЧ) характеризуются наличием отдельных промотеров, регулирующих экспрессию белков Е6 и Е7 [9].

В биоптированных тканях экзофитных и плоских кондилом, а также при интраэпителиальных поражениях низкой степени (LSIL) чаще выявляются эписомальные формы ДНК ВПЧ. В стадии активной репродукции вируса экспрессия генов Е6 и Е7 регулируется – продуктом гена Е2. Именно поэтому, пока вирус находится в эписомальной форме, в инфицированных тканях наблюдаются доброкачественные процессы. После встраивания вируса в геном клетки (интегрированная форма) происходит делеция (утрата) гена Е2, вследствие которой в эпителиальных клетках наблюдается сверхэкспрессия генов Е6 и Е7, что считается одним из ключевых моментов в развитии малигнизации [9]*.*

## **1.4. Клинические проявления**

Клинические проявления различаются в зависимости от типа ВПЧ, вовлеченного в инфекцию, анатомического участка вирусной предрасположенности и иммунного ответа хозяина.

В большинстве случаев ВПЧ-инфекции носят субклинический характер [14].  Примерно у 1-2% населения есть аногенитальные бородавки, а у 2-5% женщин обнаруживаются изменения в мазке Папаниколау, вызванные инфекцией ВПЧ [30].

Поражения, вызванные ВПЧ низкого онкогенного риска (LR-HPV), обычно связаны с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями (LSIL) низкой степени, что эквивалентно гистопатологической картине легкой дисплазии или цервикальной интраэпителиальной неоплазии 1 степени (CIN 1).

Поражения, вызванные ВПЧ высокого онкогенного риска (HR-HPV) обычно связаны с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями высокой степени (HSIL), соответствующими умеренной дисплазии (CIN 2) и тяжелой дисплазии или карциноме in situ (CIN 3).

Другой эпителий может страдать от онкогенного действия вируса, вызывая интраэпителиальную неоплазию влагалища (VAIN), интраэпителиальную неоплазию полового члена (PIN), анальную (AIN) и вульварную неоплазию (VIN), которые в настоящее время называются HSIL вульвы, когда они связаны с HPV и NIVd - дифференцированы, когда связано с другими предшественниками поражений. Плоские поражения с базальной атипией и койлоцитозом, вызванные ВПЧ, называются LSIL [30, 31].

Наиболее частым клиническим проявлением инфекций ВПЧ в аногенитальной области являются аногенитальные бородавки или остроконечные кондиломы. Они родственны LR-HPV 6 и 11, хотя описана коинфекция HR-HPV (16, 18 и другие). Их размер варьируется от миллиметров до нескольких сантиметров. Они могут быть телесного, розоватого или коричневатого цвета. Помимо аногенитальной области, они также могут располагаться в паховой и надлобковой складках, а также в полости рта путем орогенитальной передачи [14].

Выделяют несколько клинических разновидностей аногенитальных бородавок [13]:

* остроконечные кондиломы;
* бородавки в виде папул;
* поражения в виде пятен;
* внутриэпителиальная неоплазия;
* бовеноидный папулез и болезнь Боуэна;
* гигантская кондилома Бушке-Левенштайна.

Остроконечные кондиломы – пальцеобразные выпячивания на поверхности кожных покровов и слизистых оболочек, имеющие типичный “пестрый” и/или петлеобразный рисунок и локализующиеся в области внутреннего листка крайней плоти, головки полового члена, наружного отверстия мочеиспускательного канала, малых половых губ, входа во влагалище, влагалища, шейки матки, паховой области, промежности и анальной области. Высыпания нередко напоминают цветную капусту [3, 32].



**Рисунок 2. Остроконечные кондиломы полового члена.**

(Cubie H. A., 2013)

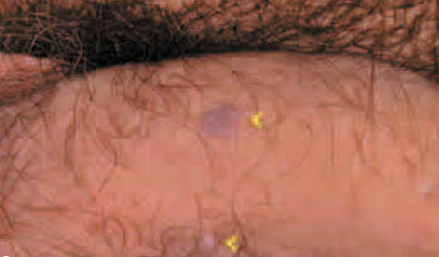
При дерматоскопии определяются пальцеобразные, ручкообразные и мозаичные узоры. Визуализируются сосуды в виде клубочков, пунктиров и шпилек. Возможна пигментация и кератоз [33].



**Рисунок 3. Дерматоскопия остроконечной кондиломы.   
А – пальцеобразные структуры. Б – кератоз.**

(Dong H. et al., 2011)

Бородавки в виде папул – папулезные высыпания без пальцеобразных выпячиваний, локализующиеся на кератинизированном эпителии наружного листка крайней плоти, тела полового члена, мошонки, латеральной области вульвы, лобка, промежности и перианальной области [34].

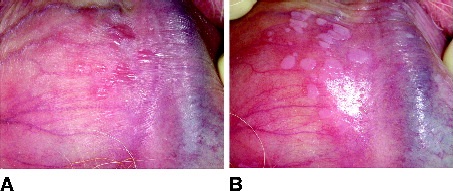
 А Изображение выглядит как пол

Автоматически созданное описание Б

**Рисунок 4. Бородавки в виде папул. А – Розоватые и плоские папулы на половом члене, Б – дермоскопия папулы (X10) зона поражения окружена мозаично расположенными клубочками сосудов.**

(Cusini M. et al., 2013)

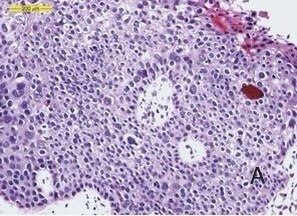
Поражения в виде пятен (ПВП) – серовато-белые, розовато-красные или красновато-коричневые пятна на коже и/или слизистой оболочке половых органов. Почти не возвышаются над поверхностью кожи. Их сложно заметить невооруженным глазом [35].



**Рисунок 5. ПВП. А – до обработки 3% раствором уксусной кислоты. Б – после обработки 3% раствором уксусной кислоты.**

(Bleeker M. C. G. et al., 2006)

Бовеноидный папулез и болезнь Боуэна – папулы и пятна с гладкой или бархатистой поверхностью; цвет элементов в местах поражения слизистой оболочки – бурый или оранжево-красный, а поражений на коже – пепельно-серый или коричневато-черный [6]. В зависимости от местоположения и гистопатологической картины он может соответствовать LSIL или HSIL вульвы и PIN или AIN [36].

**Рисунок 6. Гистологическая картина бовеноидного папулеза. А – атипия эпителиальных клеток, полиморфизм ядер.**

(Lucker G. P. H. et al., 2007)

Гистопатологически он напоминает SCC in situ. Клинически он характеризуется плоскими, гиперхромными или эритематозными, множественными бессимптомными папулами, расположенными в аногенитальной области, напоминающими себорейный кератоз, обычную бородавку, красный плоский лишай или меланоцитарный невус. При дерматоскопии выявляется узор без структур, с пунктирными или клубочковыми сосудами, расположенными в линии. Этот узор часто сочетается с белыми, коричневыми или серыми бесструктурными участками. У него доброкачественное течение, часто со спонтанным регрессом, особенно у молодых мужчин. Он может быть более агрессивным у пожилых людей и пациентов с ослабленным иммунитетом [14].

Гигантская кондилома Бушке-Левенштайна – мелкие бородавчатоподобные папилломы, сливающиеся между собой и образующие очаг поражения с широким основанием [13, 37]. Является редкой формой аногенитальной кондиломы, связанной с ВПЧ, особенно с типами 6 и 11, но иногда встречается HR-HPV (16, 18 и 33). Заболеваемость увеличивается и связана с состояниями иммуносупрессии, особенно с ВИЧ / СПИДом [14].



**Рисунок 7. Гигантская кондилома Бушке-Левенштейна. Пациент на протяжении десяти лет не обращался к врачу.**

(Ahsaini M. et al., 2013)

## **1.5. Диагностика**

По данным клинических рекомендаций РОДВК, считается целесообразным применение следующего поэтапного алгоритма диагностики [13]:

1. Физикальное (клиническое) обследование (осуществляет врач акушер-гинеколог и/или дерматолог-венеролог, реже врачи других специальностей – клинические иммунологи, инфекционисты, педиатры, врачи общей практики).

2. ПЦР-диагностика, качественный анализ на ВПЧ, прежде всего детекция следующих типов ВПЧ: 16,18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 68, 73, 82; описано 25 ВПЧ высокого канцерогенного риска.

3. Генотипирование ВПЧ.

4. ПЦР-диагностика – после качественного положительного анализа определение уровня вирусной нагрузки (полуколичественный и количественный анализ, Di-gene тест).

5. Цитология: мазок по Папаниколау (Пап-тест), как правило, в сочетании с кольпоскопией.

6. Кольпоскопия, аноскопия, уретроскопия.

7. Биопсия/жидкостная цитология/окрашивание р16 INK4.

8. Оценка микробиоценоза (Фемофлор, Андрофлор), исключение других ИППП.

Новый приказ Минздрава России от 13 марта 2019 года №124н (ред. 02.09.2019) «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определённых групп взрослого населения» также требует выполнять мазок по Папаниколау каждые 3 года, но только в возрасте с 18 до 64 лет, а ВПЧ-тест в нём не упомянут [31].

По европейским рекомендациям взятие биопсии проводится только в случае подозрения на предрак или рак, или же взятие биопсии может быть полезно для дифференциальной диагностики [38]. При гистологическом исследовании с окраской материала гематоксилин-эозином визуализируются койлоцитоз, паракератоз и гиперкератоз, акантоз, гиперплазия базального и парабазального слоев эпителия [39].

## **1.6. Профилактика**

Профилактика ВПЧ-инфекции должна включать комплексный подход.

Первичная профилактика, задачей которой является предотвращение заражения, при ВПЧ-инфекции может быть направлена главным образом на механизм передачи инфекции и восприимчивый организм, в то время как мероприятия в отношении источника инфекции ограничены, в связи с отсутствием методов эффективного этиотропного лечения и, соответственно, невозможностью полной санации очага.

Тем не менее, при таких проявлениях ВПЧ-инфекции, как вирусные кожные бородавки и аногенитальные (венерические) бородавки, применение доступных методов лечения (главным образом, направленных на деструкцию и удаление имеющихся поражений) также являются немаловажным этапом в профилактике распространения инфекции. Меры неспецифической профилактики, такие как барьерная контрацепция (применение презервативов, в первую очередь), при ВПЧ-инфекции демонстрируют недостаточную эффективность, что было показано в ряде исследований [40].

Несмотря на это, необходимо грамотное санитарное просвещение среди взрослых лиц, разработка и внедрение в практику учебных заведений, школ программ обучения безопасному сексу подростков, что является важными мерами по профилактике всей группы ИППП [41].

Пап-цитология является стандартным методом скрининга вторичного рака шейки матки уже более полувека, стандартизированная система оценки Bethesda была создана в 1988 г., а в 2000-х были разработаны другие модифицированные методики, такие как жидкостная цитология (LBC) и автоматизация процесса [10,42].

Безусловно, общенациональный охват и высококачественный мазок Папаниколау значительно снизили смертность от рака шейки матки не более чем на 80% в развитых странах (Международное агентство по изучению рака, опубликовано 3 мая 2004 г.). В то же время, когда полностью была понята роль ВПЧ высокого риска в канцерогенезе шейки матки, молекулярный тест ДНК ВПЧ был признан более чувствительным, чем только мазок Папаниколау [10].

Помимо тестирования на ВПЧ, следующим великим изобретением стала вакцина против ВПЧ.

ВОЗ и ЮНИСЕФ рекомендуют ВПЧ-вакцинацию в качестве приоритетной для всех стран с включением ее в Национальные календари; в первую очередь иммунопрофилактике подлежат девочки-подростки младшего возраста, затем старшие подростки и молодые женщины. ВПЧ-вакцины включены в Календари иммунопрофилактики ведущих экономически развитых стран (США, Австралия, все страны ЕЭС, кроме Польши, Румынии и Эстонии, ряд стран Латинской Америки, Африки). Всего на май 2017 г. вакцинацию женщин включила 71 страна. В России зарегистрированы 2 вакцины (двухвалентная и четырехвалентная анти-ВПЧ-вакцины), рассчитанные на трехэтапную иммунизацию, обе направлены прежде всего на ВПЧ 16-го и 18-го типов, обуславливающих до 80 % случаев рака шейки матки в Европе. Вакцинация рекомендуется у женщин с 9 до 45 лет жизни.

Участники XXII Всемирного конгресса Международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO), состоявшегося в октябре 2018 г. в Рио-де-Жанейро, предложили внедрить и расширить вакцинацию против ВПЧ у девочек в возрасте до 15 лет и скрининг на носительство опасного вируса у женщин 30 лет и старше. По данным систематического обзора, после внедрения национальных программ иммунизации от ВПЧ-инфекции распространённость ВПЧ 16-го и 18-го типов у пациенток возрастной группы 13–19 лет снизилась на 83 % (ОР = 0,17; 95 % ДИ = 0,11–0,25), у женщин 20–24 лет – на 60 % (ОР = 0,34; 95 % ДИ = 0,23–0,49) [43].

Современные вакцины содержат вирусоподобные частицы, созданные искусственно в различных клетках (бактериальных, дрожжевых, клетках насекомых и др.) с помощью синтеза белков, подобных капсидным белкам L1 вируса [44].

В 2006 г. были зарегистрированы две вакцины на основе белка L1: Церварикс® (GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Бельгия) и Гардасил® (Merck Sharp & Dohme B.V., Нидерланды). Бивалентная вакцина (2vHPV) Церварикс® содержит вирусоподобные частицы ВПЧ высокого онкогенного риска 16 и 18 типов и адъюванты — гидроксид алюминия и монофосфорил липид A. Квадривалентная (4vHPV) вакцина Гардасил® содержит вирусоподобные частицы ВПЧ высокого онкогенного риска 16 и 18 типов и дополнительно ВПЧ низкоонкогенного риска — 6 и 11 типов. В качестве адъюванта используется гидроксифосфат сульфат алюминия. Вакцины различаются также по способу изготовления: в бивалентной вакцине L1 белки ВПЧ-16 и ВПЧ-18 получены с использованием рекомбинантных бакуловирусов ВПЧ-16 и ВПЧ-18 на культуре клеток *Trichoplusia ni (Hi-5 Rix4446)*, тогда как для получения квадривалентной вакцины использованы клетки дрожжей [45].

В Кокрейновском обзоре 2018 г. была проанализирована эффективность и безопасность би- и квадривалентных вакцин против ВПЧ в 26 рандомизированных контролируемых исследованиях с участием более 70 000 женщин и девочек. По результатам всестороннего метаанализа не было выявлено увеличения числа нежелательных реакций по сравнению с группой контроля, было отмечено значительное снижение риска развития прединвазивных заболеваний у молодых женщин после вакцинации [46].

Т. Palmer с соавт. в 2019 г. опубликовали результаты ретроспективного исследования национальной вакцинации против ВПЧ и программы скрининга рака шейки матки в Шотландии, включившего 138 692 пациентки, родившихся в период с 1988 по 1996 г [47].

В исследовании сравнивались показатели прединвазивных заболеваний у вакцинированных и невакцинированных женщин в возрасте 20 лет. Было показано значительное снижение частоты прединвазивных заболеваний в группе вакцинированных женщин с 89% снижением CIN3+, 88% снижением CIN2+ и 79% снижением CIN1+. В систематическом обзоре и метаанализе, опубликованном в британском научном журнале Lancet, оценивали результаты исследований, посвященных изучению воздействия вакцины против ВПЧ на популяцию девочек и женщин, представленные в 65 статьях. Исследования охватывали 60 млн человек и 8 лет наблюдения. Было продемонстрировано положительное влияние результатов реализации программ вакцинации против ВПЧ в странах с высоким уровнем дохода: распространенность ВПЧ 16 и 18 типов снизилась на 83% среди девочек в возрасте 13–19 лет и на 66% среди женщин в возрасте 20–24 лет. Количество случаев аногенитальных бородавок уменьшилось на 67% среди девочек в возрасте 15–19 лет и на 54% — среди женщин в возрасте 20–24 лет, а количество случаев CIN2+ снизилось на 51% среди девочек в возрасте 15–19 лет и на 31% — среди женщин в возрасте 20–24 лет [43].

Вакцинация против ВПЧ оказывает выраженный эффект на снижение заболеваемости аногенитальными бородавками. В странах, имеющих национальные программы вакцинации против ВПЧ, наблюдается уменьшение частоты аногенитальных бородавок более чем на 60% [48].

По оценкам специалистов, 70–80%-ный охват вакцинацией против ВПЧ девочек 12–13 лет позволит к 2025 г. снизить заболеваемость раком шейки матки среди женщин 20–29 лет на 55–63% [49].

Вакцины против ВПЧ были официально рекомендованы для широкомасштабного использования в системах здравоохранения государственного сектора и национальных программах иммунизации экономически развитых стран Европы, Северной Америки и в Австралии.

Однако в развивающихся странах вакцины против ВПЧ недоступны в рамках национальных программ иммунизации в связи с их высокой стоимостью, обусловленной монопольным ценообразованием производителей вакцин, на фоне ограниченного бюджета здравоохранения [50, 51].

**Глава 2. Материал и методы**

**2.1. Материал**

Проведено ретроспективное поперечное исследование, выполнена бесповторная выборка карт амбулаторного больного (форма 025/у) 360 пациентов консультативно-диагностического отделения СПб ГБУЗ «Городской кожно-венерологический диспансер», обратившихся за медицинской помощью в период с 2007 по 2019 гг. в дерматовенерологу, урологу, гинекологу.

Поводом для обращения послужили: ежегодный осмотр. Всем пациентам было проведено ПЦР исследование на ВПЧ-инфекцию.

В исследование включали и исключали пациентов в соответствии со следующими критериями:

1. Возраст старше 16 лет.

2. Положительные результаты ВПЧ по данным ПЦР-исследования.

3. Пациенты, раннее не получали лечение по поводу ВПЧ-инфекции.

Критерии невключения:

1. возраст пациентов менее 16 лет.

Критерии исключения:

Некорректно заполненная документация.

В исследование было включено 56 пациентов, среди которых доминировали женщины. Средний возраст пациентов составил 28,6+8,4 лет.

Таблица 1. Половая и возрастная характеристика пациентов

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Женщины, n (%) | | 54 (58) |
| Мужчины, n (%) | | 39 (41,93) |
| Возраст | от | 17 |
| до | 48 |
| M±m | 29,26+7,92 |
|  | Me | 28 |

**2.2. Методы**

**2.2.1. Методы диагностики ВПЧ инфекции**

Диагностика ВПЧ-инфекции осуществлялась в соответствии с действующими на момент обращения пациентов клиническими рекомендациями РОДВК (2007–2019 гг). Тестирование на ВПЧ-инфекцию проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Определялись следующие типы ВПЧ: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 44, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 70. Специфичность определения – 100%. Чувствительность определения 100 копий ДНК ВПЧ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 44, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 70 типов в образце.

Забор материала производили из урогенитального тракта пациентов с помощью универсального стерильного урогенитального одноразового зонда типа А (Gyn A01, Jingsu Suyun Medical Materials Co LTD, Китай). После забора рабочая часть зонда помещалась в микроцентрифужную пробирку объемом 1,5 мл, градуированную, бесцветную (Axygen, США) и в короткие сроки отправлялась в лабораторию для определения ДНК ВПЧ.

**2.2.2. Диагностика ИППП**

Диагностика других ИППП осуществлялась в соответствии с действующими на момент обращения пациентов клиническими рекомендациями РОДВК (2007–2019 гг.).

Клиническим материалом для диагностики уреаплазменной, микоплазменной и хламидийной инфекций являлось:

- у женщин: отделяемое (соскоб) уретры, влагалища, цервикального канала.

- у мужчин: отделяемое (соскоб) уретры.

Диагноз устанавливался на основании обнаружения ДНК и/или РНК C. trachomatis, Ureaplasma spp., Mycoplasma hominisмолекулярно-биологическими методами исследования (ПЦР, ПЦР в реальном времени или NASBA).

**2.2.3. Оценка социально-демографических и поведенческих показателей.**

Социально-демографические (возраст, пол, семейное положение) и поведенческие показатели (количество половых контактов, наличие постоянного полового партнера, случайные половые связи, статус по герпесу партнера) оценивали в соответствии с Методическими рекомендациями «Анализ эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции и сопутствующим заболеваниям (туберкулез, ИППП, гепатиты)» (утв. Минздравсоцразвития РФ 20.09.2007 № 6964-РХ; Хальфин Р.А., Приказ № 6964-РХ от 20 сентября 2007).

**2.2.4. Методы статистической обработки результатов исследования**

На каждого пациента составлялась карта, в которую вносились данные о поле, возрасте, возрасте начала половой жизни, типе и онкогенности выделенного ВПЧ, наличии постоянного полового партнера, состоит или не состоит пациент в браке, наличие или отсутствие сопутствующих других ИППП.

Ввод, накопление, хранение и первичная сортировка данных исследования осуществлялись с использованием персонального компьютера и пакета прикладных программ MSOffice: MSWord XP, MSExcel XP, MSAccess XP.

Оценка значимости полученных эпидемиологических, медико-социальных и клинико-лабораторных показателей проводилась с помощью четырехпольных таблиц сопряженности. Для оценки данных использовался критерий χ2 Пирсона.

Таблица 2. Четырехпольная таблица оценки диагностической значимости признака

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | Заболевание | |  |
| **Высокоонкогенные типы ВПЧ** | **Невысокоонкогенные типы ВПЧ (низкоонкогенные)** |
| Признак | Положительный | a | b | a + b |
| Отрицательный | c | d | c + d |
|  | | a + c | b + d |  |

Статистическая обработка полученных результатов, с применением методов описательной и аналитической статистики. За критический уровень значимости принимался χ2 =3.841, при р=0,05. Распределение количественных данных определялось с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Так как распределение отличалось от нормального, то для описания центральной тенденции использовалось значение медианы (Me), а в качестве мер рассеяния использовались значения верхнего и нижнего квартилей (Q1 и Q3). Для оценки количественных данных использовались непараметрические методы статистики для двух независимых выборок, а именно критерий Манна–Уитни.

Для оценки вероятности исхода связанного с наличием фактора риска использовался критерий отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ) для оценки вероятности развития исхода при условии воздействия факторов риска. Работа выполнена с соблюдением требований национального стандарта Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ 52379-2005.

**Глава 3. Результаты собственных исследований**

**3.1. Частота выделения разных типов ВПЧ**

ВПЧ разного типа были выделены у 93 (25,83%) из 360 пациентов, обратившихся на ежегодный осмотр.

У подавляющего числа пациентов выделяли вирусы высокого онкогенного риска (51,61%), реже – низкого онкогенного риска (43%).

Среди ВПЧ высокого онкогенно риска доминировали: 16 тип – в 24,73% случаев, 51 тип – в 10,75% случаев, 45 тип – в 8,60% случаев.

Из ВПЧ низкого онкогенного риска наиболее часто выделялись: 6 тип – 33,33% случаев, 11 тип – 21,50% случаев, 40 тип – 12,90% случаев.

У 43 пациентов (46,23%) отмечено сочетание разных типов вирусов – высокого онкогенного риска у 19 пациентов (20,43%), низкого онкогенного риска у 19 пациентов (20,43%), высокого и низкого онкогенного риска у 5 пациентов (5,37%). У 11 пациентов (11,82%) 16 тип сочетался с другими высокоонкогенными типами, у 2 пациентов (2,15%) с низкоонокогенными типами. У 8 пациентов (8,60%) 51 тип сочетался с другими высокоонкогенными типами и у 1 пациента (1,07%) с низкоонкогенным типом. У 4 пациентов (4,30%) 45 тип сочетался с другими высокоонкогенными типами.

**3.2. Гендерные особенности выявленных типов ВПЧ**

При изучении гендерных особенностей было выявлено, что ВПЧ 16 типа встречается в 22,58% случаев, но у женщин он в 35,18%, у мужчин в 5,12% случаев. ВПЧ 18 типа встречается в 6,45% случаев, у женщин в – 7,40%, у мужчин в 5,12% случаев. ВПЧ 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58 и 59 типов выявлялись только у женщин и составили 11,11%, 9,25%, 1,85%, 9,25%, 14,81%, 12,96%, 12,96%, 5,55%, 1,85% соответственно. ВПЧ 51 типа выявлялся в 10,75% случаев, но у женщин он выявлялся в 16,66%, а у мужчин в 2,56% случаев.

Таким образом, высокоонкогенные типы ВПЧ в 83,33% случаев выявляются у женщин и в 7,69% случаев у мужчин.

Из всех известных высокоонкогенных типов (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68) 66 и 68 типы вообще не были выделены. Среди известных низкоонкогенных типов (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 59, 61, 70, 72, 81) 11, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 59, 59, 61, 70, 81 не были выделены (таблица 3).

Таблица 3.

Гендерные особенности выявленных типов ВПЧ среди пациентов с диагнозом аногенитальные бородавки

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Тип ВПЧ** | **Аногенитальные бородавки** | | | | | |
| Женщины | | Мужчины | | Всего | |
| абс | % | абс | % | абс | % |
| **Высокоонкогенные типы ВПЧ** | 45 | 83,33 | 3 | 7,69 | 48 | 51,61 |
| 16 | 21 | 38,88 | 2 | 5,12 | 23 | 24,73 |
| 18 | 4 | 7,40 | 2 | 5,12 | 6 | 6,45 |
| 31 | 6 | 11,11 | - | - | 6 | 6,45 |
| 33 | 5 | 9,25 | - | - | 5 | 5,37 |
| 35 | 1 | 1,85 | - | - | 1 | 1,07 |
| 39 | 5 | 9,25 | - | - | 5 | 5,37 |
| 45 | 8 | 14,81 | - | - | 8 | 8,60 |
| 51 | 9 | 16.66 | 1 | 2,56 | 10 | 10,75 |
| 52 | 7 | 12,96 | - | - | 7 | 7,52 |
| 56 | 7 | 12,96 | - | - | 7 | 7,52 |
| 58 | 3 | 5,55 | - | - | 3 | 3,22 |
| 59 | 1 | 1,85 | - | - | 1 | 1,07 |
| **Низкоонкогенные типы ВПЧ** | 4 | 7,40 | 36 | 92,30 | 40 | 43 |
| 6 | 5 | 9,25 | 26 | 66,66 | 31 | 33,33 |
| 11 | 2 | 3,70 | 18 | 46,15 | 20 | 21,50 |
| 40 | 3 | 5,55 | 9 | 23,07 | 12 | 12,90 |
| 42 | 3 | 5,55 | 8 | 20,51 | 11 | 11,82 |
| 72 | 1 | - | - | - | 1 | 1,07 |
| **Смешанные типы ВПЧ** | 26 | 48,14 | 17 | 43,58 | 43 | 46,23 |
| Сочетание высокоонкогенных типов | 18 | 35,29 | 1 | 2,56 | 19 | 20,43 |
| Сочетание низкоонкогенных типов | 3 | 5,55 | 16 | 41,02 | 19 | 20,43 |
| Высокоонкогенные и низкоонкогенные типы | 5 | 9,25 | - | - | 5 | 5,37 |

**3.3. Клинические проявления ВПЧ инфекции**

Клинические проявления ВПЧ-инфекции были отмечены у 30 (32,25%) пациентов. Остальные 24 пациента (25,80%) были без клинических проявлений.

При этом у всех мужчин были клинические проявления ВПЧ инфекции, а у женщин они отсутствовали в половине случаев.

В структуре клинических проявлений доминировали остроконечные кондиломы (63,44%). Среди женщин остроконечные кондиломы выявлялись в 40,74% случаев, а среди мужчин – в 94,87%. При проведении оценки гендерных особенностей было выявлено, что внутриэпителиальные неоплазии встречались в 10,75% случаев, но у женщин в 14,81%, и в 5,12% - у мужчин.

Таблица 4.

Гендерные особенности клинических проявлений

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Клинические проявления** | **Женщины** | | **Мужчины** | | **Всего** | |
| абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Внутриэпителиальные неоплазии (IN):  СIN 1, 2, 3 и  PIN | 8 | 14,81 | 2 | 5,12 | 10 | 10,75 |
| Остроконечные кондиломы | 22 | 40,74 | 37 | 94,87 | 59 | 63,44 |
| Без клинических проявлений | 24 | 44,44 | - | - | 24 | 25,80 |
| Всего | 54 | 100 | 39 | 100 | 93 | 100 |

При сравнительной оценке клинических проявлений и наиболее часто выделяемых типов ВПЧ, было выяснено, что у всех пациентов с внутриэпителиальными дисплазиями выявлялись высокоонкогенные типы ВПЧ. И лишь у одного пациента (1,7%) по данным ПЦР-исследования было выявлено сочетание высоких и низких онкогенных типов ВПЧ (6 и 16 типы).

16 тип ВПЧ был выявлен у 7 пациентов с остроконечными кондиломами (11,86%), 45 тип у - 2 (3,38%), 51 тип у – 4 (6,77). Чаще других у пациентов с остроконечными кондиломами выявлялся 6 тип ВПЧ (50,84). Среди пациентов без клинических проявлений наиболее часто выявлялся 16 тип ВПЧ – у 10 (41,66%) пациентов, 45 тип – у 5 (20,83%) пациентов и 51 тип – у 2 (8,33%) пациентов. А 6 тип лишь у 1 пациента (4,16%).

Таблица 5.

Оценка наиболее часто встречающихся типов ВПЧ и клинических проявлений ВПЧ

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Клинические проявления** | **16 тип, n (%)** | | **45 тип, n (%)** | | **51 тип, n (%)** | | **6 тип, n (%)** | |
| абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| **CIN** | 3 | 37,5 | 1 | 12,5 | 3 | 37,5 | 1 | 12,5 |
| **PIN** | 2 | 100 | - | - | 1 | 50 | - | - |
| **Кондиломы** | **7** | 11,86 | 2 | 3,38 | 4 | 6,77 | 30 | 50,84 |
| **Без клинических проявлений** | 10 | 41,66 | 5 | 20,83 | 2 | 8,33 | 1 | 4,16 |

**3.4. Поведенческие особенности**

Среди 93 пациентов с ВПЧ преобладала возрастная группа от 20 до 29 лет – 45 пациентов (48,38%), среди женщин – 48,14% и среди мужчин – 48,71% (табл.5). В возрастной группе от 30 до 39 лет всего было 27 пациентов (29,03%). Среди женщин этот показатель был - 18 (33,33%), а среди мужчин – 9 (23,07%). В возрастной группе 40 и старше было 13 пациентов (13,97%), среди женщин - 6 (11,11%) и среди мужчин – 7 (17,94%). Меньше всего было пациентов в возрастной группе до 20 лет – 8 (8,60%), 4 женщины - (7,40%) и 4 мужчины (10,25%).

Проанализировав возрастные особенности пациентов, было показано, что среди пациентов до 20 лет ВПЧ-инфекция встречается в 8,60% случаев.

Средний возраст пациентов с кондиломами варьировал от 17 до 48. И в среднем составил 28,30±7,91. При этом среди женщин с кондиломами этот показатель составил 27,77±7,64 (МЕ26), а среди мужчин 28,62±8,15 (МЕ27). Средний возраст женщин с CIN составил 28,12±4,64 (МЕ28,5), а у мужчин с PIN 39,5±9,19 (МЕ39,5) (табл.6).

Таблица 6.

Возрастные особенности пациентов с ВПЧ

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Возраст** | **ВПЧ** | | | | | |
| Женщины | | Мужчины | | Всего | |
| абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| До 20 лет | 4 | 7,40 | 4 | 10,25 | 8 | 8,60 |
| 20-29 | 26 | 48,14 | 19 | 48,71 | 45 | 48,38 |
| 30-39 | 18 | 33,33 | 9 | 23,07 | 27 | 29,03 |
| 40 и старше | 6 | 11,11 | 7 | 17,94 | 13 | 13,97 |
| **Средний возраст пациентов в зависимости от клинических проявлений ВПЧ инфекции, лет** | | | | | | |
|  | Кондиломы | | CIN | | PIN | |
| Женщины | 27,77+7,64 (ME26) | | 28,12+4,64 (ME28,5) | | 39,5+9,19 (ME39,5) | |
| Мужчины | 28,62+8,15 (ME27) | | - | | - | |
| p-критерий | 0,691185 | | 0,263619 | | | |

Возраст начала половой жизни варьировал от 14 до 27 лет и в среднем составил 17,74 + 2,17 (ME 17) лет. Женщины начинали половую жизнь позже, в среднем в 18,38 + 2,20 (МЕ 18) лет, а мужчины раньше – в 16,92 + 1,84 (МЕ 17).

Таблица 7.

Средний возраст начала половой жизни

|  |  |
| --- | --- |
| Женщины | 18,38 + 2,20 (МЕ 18) |
| Мужчины | 16,92 + 1,84 (МЕ 17) |
| p-критерий | 0,000673 |

При сравнительной оценке поведенческих особенностей пациентов с ВПЧ-инфекцией аногенитальной области было выявлено, что постоянный половой партнер был у 78 (83,87%) из 93 пациентов. Среди женщин постоянный половой партнер был у 48, что составило 88,88%. Среди мужчин постоянный половой партнер был у 30 мужчины (55,55%).

Среди 93 пациентов с ВПЧ-инфекцией в браке состояло 55 пациентов (59,13%). Среди женщин этот показатель составил 66,66%, среди мужчин 48,71%. 38 пациентов (40,86%) из 93 с ВПЧ-инфекцией находились вне брака. Среди женщин этот показатель был 29,41% и среди мужчин 80%.

Таблица 8.

Поведенческие особенности пациентов с ВПЧ

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Поведенческие особенности** | | | | | | |
|  | Женщины | | Мужчины | | Всего | |
| абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Наличие постоянного полового партнера | 48 | 88,88 | 30 | 55,55 | 78 | 83,87 |
| В браке | 36 | 66,66 | 19 | 48,71 | 55 | 59,13 |
| Вне брака | 18 | 33,33 | 23 | 58,97 | 38 | 40,86 |

При анализе случайных половых связей было выявлено, что у 43 пациентов (46,23%) из 96 с ВПЧ аногенитальной области имелись случайные половые связи. Среди них – 26 женщин (59,25%) и 11 мужчин (28,20%).

Таблица 9.

Случайные половые связи у пациентов с ВПЧ-инфекцией

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **абс.** | **%** |
| Женщины | 32 | 59,25 |
| Мужчины | 11 | 28,20 |
| Всего | 43 | 46,23 |

**3.5. Структура сопутствующих других ИППП**

У 26 пациентов с клиническими проявлениями ВПЧ были также обнаружены другие ИППП (27,95%). У 13 пациентов (13,97%) был обнаружен только один из других возбудителей ИППП. У 13 пациентов (13,97%) – два и более других возбудителя одновременно (таблица 10).

Таблица 10.

Другие сопутствующие ИППП

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Абс.знач., чел.** | **%** |
| Уреаплазмоз | 7 | 26,92 |
| Хламидиоз | 5 | 19,23 |
| Микоплазмоз | 1 | 3,84 |
| Уреаплазменная, хламидийная, микоплазменная инф. | 3 | 11,53 |
| Уреаплазменная, хламидийная инф. | 6 | 23,07 |
| Уреаплазменная, микоплазменная инф. | 4 | 15,38 |

При сравнительном анализе гендерных особенностей пациентов с ВПЧ и другими сопутствующими ИППП было выявлено, что у женщин значительно чаще (7,52%), чем у мужчин (1,07%) выявляется только один возбудитель среди других сопутствующих ИППП. Среди женщин этот показатель для уреаплазменной инфекции составил 13,72% и для хламидийной инфекции 9,80%.

Сочетание уреаплазменной и хламидийной инфекции выявлялось в 8,92% случаев и также только у женщин. И среди женщин этот показатель был равен 9,80%.

Сочетание уреаплазменной и микоплазменной инфекции встречалось в 5,35% случаев: у 2 женщин (3,92%) и у 1 мужчины (20%).

Сочетание всех трех инфекций: уреаплазменной, хламидийной и микоплазменной выявлялось в 5,35% случаев. Среди женщин этот показатель был 2 (3,92%) и среди мужчин 1 (20%).

Таблица 11.

Гендерные особенности пациентов с ВПЧ и другими ИППП

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Женщины** | | **Мужчины** | | **Всего** | |
| **Абс.знач., чел.** | **%** | **Абс.знач., чел.** | **%** | **Абс.знач., чел.** | **%** |
| Уреаплазмоз | 6 | 11,11 | 1 | 2,56 | 7 | 7,52 |
| Хламидиоз | 5 | 9,25 | - | - | 5 | 5,37 |
| Уреаплазменная, хламидийная, микоплазменная инф. | 2 | 3,70 | 1 | 2,56 | 3 | 3,22 |
| Уреаплазменная, хламидийная инф. | 4 | 7,40 | 1 | 2,56 | 5 | 5,37 |
| Уреаплазменная, микоплазменная инф. | 3 | 5,55 | 1 | 2,56 | 4 | 4,30 |

По частоте выявленная других сопутствующих ИППП на первом месте была уреаплазменная инфекция 20 пациентов - (21,50%), на втором месте была хламидийная инфекция 14 пациентов - (15,05%) и на третьем месте микоплазменная инфекция 8 пациентов - (8,60%).

**3.6. Оценка влияния основных факторов риска заражения ВПЧ разной степени онкогенного риска.**

Значение основных факторов риска в развитии ВПЧ разной степени онкогенного риска оценивали у пациентов групп сравнения (с высокоонкогенными типами ВПЧ и с невысоконкогенными типами ВПЧ), обратившихся за медицинской помощью в период с 2007 по 2019 гг. в дерматовенерологу, урологу, гинекологу.

Пациенты в обеих группах имели схожие факторы риска – отсутствие постоянного полового партнера и наличие случайных половых связей, наличие сопутствующих других ИППП и др. (таблица 12).

В группе с высокоонкогенным риском преобладали женщины, в группе с низком онкогенным риском преобладали мужчины. На их долю пришлось 93,75 и 90% пациентов, соответственно.

Таблица 12.

Основные факторы риска заражения ВПЧ разной степени   
онкогенного риска.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Группы наблюдения | | | |  | |
| Основная (высокоонкогенные типы)  2007–2019 | | Сравнения (невысокоонкогенные типы)  2007–2019 | |
| Абс.  число | % | Абс.  число | % | Критерий χ2 | p |
| ФАКТОРЫ РИСКА | | | | | | |
| В браке | 31 | 33,69 | 20 | 48,78 | 1,353 | 0,245 |
| Отсутствие постоянного  партнера | 9 | 9,78 | 7 | 17,07 | 0,0016 | 0,900 |
| Наличие случайных связей | 33 | 35,86 | 11 | 26,82 | 15,008 | <0,001 |
| Другие ИППП  в анамнезе | 19 | 20,65 | 3 | 7,31 | 10,328 | 0,001 |
| Всего | 92 | 100 | 41 | 100 | - | - |

При сравнительной оценке факторов риска в двух группах наблюдения было выявлено, что в первой группе пациенты в 3 раза чаще отмечали наличие случайных половых связей, чем пациенты второй группы.

При расчете ОШ (таблица 13) для оценки вероятности заражения ВПЧ разной степени онкогенного риска было установлено, что шанс развития высокоонкогенных типов ВПЧ значительно выше у пациентов, имеющих случайные половые связи (OR=6,600).

Таблица 13.

Отношение шансов (ОШ) для оценки вероятности развития ВПЧ разной степени онкогенного риска.

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Фактор риска ГГ | Достоверность, р | Шанс найти фактор риска в первой группе, *P* | Шанс найти фактор риска во второй группе, *P* | OR для 95% ДИ | Нижняя граница для 95% ДИ (CI) | Верхняя граница для 95% ДИ (CI) | Стандартная ошибка отношения шансов (S) |
| В браке | 0,245 | 1,824 | 1,000 | 1,824 | 0,774 | 4,295 | 0,437 |
| Отсутствие постоянного  партнера | 0,900 | 0,231 | 0,212 | 1,088 | 0,365 | 3,239 | 0,557 |
| Наличие случайных половых связей | <0,001 | 2,200 | 0,333 | 6,600 | 2,577 | 16,906 | 0,480 |
| Другие ИППП в анамнезе | <0,001 | 0,655 | 0,081 | 8,080 | 2,178 | 29,981 | 0,669 |

Отсутствие постоянного полового партнера, как фактор риска не оказывало достоверного влияния на развитие высокоонкогенных типов ВПЧ (OR=1,088), нижняя граница доверительного интервала составила 0,365 это <1, что не позволяет говорить о достоверности данных.

Наличие других сопутствующих ИППП в анамнезе тесно связано с развитием высокоонкогенных типов ВПЧ. У пациентов, имеющих хотя бы 1 возбудитель среди других сопутствующих ИППП, шанс развития ВПЧ высокоонкогенных типов ВПЧ выше. (OR=8,080).

Таким образом, несмотря на схожесть факторов риска, вероятность развития высокоонкогенных типов ВПЧ значительно больше при наличии следующих факторов риска: наличие случайных половых связей (OR=6,600), наличие других сопутствующих ИППП в анамнезе (OR=8,080). А такие факторы как наличие брака (OR=1,824), отсутствие постоянного полового партнера (OR=1,088), не имели статистически значимого влияния на развитие сочетанной инфекции.

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вирус папилломы человека (ВПЧ), *Human Papillomavirus,* относится к роду А, семейству *Papovaviridae.* В настоящее время открыто около 200 различных типов ВПЧ. Различные типы ВПЧ могут вызывать изменения на коже, в слизистой оболочке аногенитального тракта и верхних дыхательных путей [1].

Данные вирусы делят на α-ВПЧ - тропные к слизистым оболочкам, β-ВПЧ и γ-ВПЧ – тропные к коже. К α-ВПЧ относятся все ВПЧ высокого онкогенного риска [9].

В Российской Федерации показатель заболеваемости аногенитальными бородавками в 2018 году составил 18,8 случаев на 100000 населения: у лиц в возрасте от 0 до 14 лет – 0,58 случаев на 100000 населения, у лиц в возрасте 15-17 лет - 21,1 случаев на 100000 населения, у лиц в возрасте старше 18 лет - 22,8 случаев на 100000 населения [10].

Наиболее часто встречаются следующие типы ВПЧ: 16 тип – 3,2%, 18 тип – 1,4%, 52 тип – 0,92%, 31 тип – 0,8%, 58 тип – 0,7 %. Авторы отмечают, что результаты могут быть занижены [44].

Целью нашего исследования явилось изучение клинико-эпидемиологических характеристик пациентов с ВПЧ-инфекцией аногенитальной области. Для этого нами проанализированы карты амбулаторного больного (форма 025/у) 360 пациентов консультативно-диагностического отделения СПб ГБУЗ «Городской кожно-венерологический диспансер», обратившихся за медицинской помощью в период с 2007 по 2019 гг. в дерматовенерологу, урологу, гинекологу.

Поводом для обращения послужили: ежегодный осмотр. Всем пациентам было проведено ПЦР исследование на ВПЧ-инфекцию.

Критериями включения в исследование были: возраст старше 16 лет, положительные результаты ВПЧ по данным ПЦР-исследования, пациенты, раннее не получали лечение по поводу ВПЧ-инфекции.

Помимо физикального обследования наружных половых органов и исследуемым пациентам были проведены ПЦР-исследования для определения персистенции ВПЧ, идентификации различных типов онкогенности ВПЧ, а также ПЦР- исследования для исключения других сопутствующих ИППП (хламидийной, урепалазменной и микоплазменной инфекций).

Также нами был проведен сравнительный анализ гендерных особенностей социально-демографических и поведенческих особенностей пациентов с ВПЧ-инфекцией аногенитальной области.

У 93 пациентов (25,83%) из 360 пациентов, обратившихся на ежегодный осмотр, были выделены ВПЧ разного типа онкогенности.

Высокоонкогенные типы ВПЧ выявлялись в 51,61% случаев, реже – ВПЧ низкоонкогенного риска (43%).

Среди ВПЧ высокого онкогенно риска доминировали: в 24,73% случаев, 51 тип – в 10,75% случаев, 45 тип – в 8,60% случаев.

Из ВПЧ низкого онкогенного риска наиболее часто выделялись: 6 тип – 33,33% случаев, 11 тип – 21,50% случаев, 40 тип – 12,90% случаев.

У 30 пациентов (32,25%) были выявлены клинические проявления. У 24 пациентов (25,80%) клинических проявлений обнаружено не было.

Среди клинических проявлений преобладали остроконечные кондиломы (37,5%). Среди женщин остроконечные кондиломы выявлялись в 40,74% случаев, а среди мужчин – в 94,87%. При проведении оценки гендерных особенностей было выявлено, что внутриэпителиальные неоплазии встречались в 10,75% случаев, но у женщин в 14,81%, и в 5,12% - у мужчин.

Среди 93 пациентов с ВПЧ преобладала возрастная группа от 20 до 29 лет – 45 пациентов (48,38%), среди женщин – 48,14% и среди мужчин – 48,71%.

При оценке поведенческих показателей было выявлено, что средний возраст пациентов с кондиломами варьировал от 17 до 48. И в среднем составил 28,30±7,91. Возраст начала половой жизни варьировал от 14 до 27 лет и в среднем составил 17,74 + 2,17 (ME 17) лет. При этом женщины начинали половую жизнь позже.

У 78 пациентов (83,87%) из 93 пациентов был постоянный половой партнер. В браке состояло 55 пациентов (59,13%). При этом наличие случайных половых связей отметили 43 пациента. Из них 26 женщин (59,25%) и 11 мужчин (28,20%).

При сравнительном анализе гендерных особенностей пациентов с ВПЧ и другими сопутствующими ИППП было выявлено, что у женщин значительно чаще, чем у мужчин выявляется только один возбудитель других ИППП.

По частоте выявленная других сопутствующих ИППП на первом месте была уреаплазменная инфекция 18 пациентов - (32,14%), на втором месте была хламидийная инфекция 13 пациентов - (23,21%) и на третьем месте микоплазменная инфекция 6 пациентов - (10,71%).

# ВЫВОДЫ

1. Высокоонкогенные типы ВПЧ в 90,19% случаев выявляются у женщин и в 60% случаев у мужчин. Наиболее часто определялись 16 тип – в 24,73% случаев, 51 тип – в 10,75% случаев, 45 тип – в 8,60% случаев. При изучении гендерных особенностей было выявлено, что ВПЧ 16 типа встречается в 22,58% случаев, но у женщин он в 35,18%, у мужчин в 5,12% случаев. ВПЧ 45 типа встречается в 8,60% случаев, у женщин в – 14,81%, у мужчин в 8% случаев. ВПЧ 51 типа выявлялся в 10,75% случаев, но у женщин он выявлялся в 16,16% случаев, а у мужчин в 2,56% случаев.
2. Клинические проявления ВПЧ-инфекции были отмечены у 30 (32,25%) пациентов. В структуре клинических проявлений доминировали остроконечные кондиломы (37,5%). Среди женщин остроконечные кондиломы выявлялись в 40,74% случаев, а среди мужчин – в 94,87%. При проведении оценки гендерных особенностей было выявлено, что внутриэпителиальные неоплазии встречались в 10,75% случаев, но у женщин в 14,81%, и в 5,12% - у мужчин. Также было выяснено, что у всех пациентов с внутриэпителиальными дисплазиями выявлялись высокоонкогенные типы ВПЧ.
3. Оценка особенностей полового поведения показала, что пациенты, обращающиеся на прием это женщины и мужчины от 20 до 29 лет. Средний возраст пациентов с кондиломами варьировал от 17 до 48. И в среднем составил 28,30±7,91. Средний возраст женщин с CIN составил 28,12±4,64 (МЕ28,5), а у мужчин с PIN 39,5±9,19 (МЕ39,5). Пациенты начинали половую жизнь в среднем в 17 лет. При этом женщины начинали половую жизнь несколько позже, чем мужчины. Постоянный половой партнер был 78 (83,87%) из 93 пациентов. В браке состояло 55 пациентов (59,13%). При этом наличие случайных половых связей отметили 43 пациента. Из них 26 женщин (59,25%) и 11 мужчин (28,20%).
4. При сравнительном анализе гендерных особенностей пациентов с ВПЧ и другими сопутствующими ИППП было выявлено, что у женщин значительно чаще, чем у мужчин выявляется только один возбудитель других ИППП. По частоте выявленная других сопутствующих ИППП на первом месте была уреаплазменная инфекция 20 пациентов - (21,50%), на втором месте была хламидийная инфекция 14 пациентов - (15,05%) и на третьем месте микоплазменная инфекция 8 пациентов - (8,60%).
5. Оценка значимых факторов риска заражения ВПЧ разной степени онкогенного риска продемонстрировала, что возраст пациентов с высокоонкогенными типами ВПЧ был немного больше, чем у пациентов с низкоонкогенными типами ВПЧ, но разница была статистически незначима (p=0.079982). Разница в возрасте начала половой жизни в группах с высокоонкогенными и низкоонкогенными типами ВПЧ была статистически значима (p=0.004295). Наибольшее влияние на заражение высокоонкогенными типами ВПЧ оказали: наличие других сопутствующих ИППП в анамнезе (OR=8,080), случайные половые связи (OR=6,600).

# СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. Vaccine, 2012 Nov 20, 30(Suppl 5): F55-70. doi: 10.1016/j.vac- cine.2012.06.083.
2. Кубанова А. А. и др., 2012; Ибишев Х. С., Коган М. И., 2013.
3. Кузнецова Ю. Н., Евстигнеева Н. П., Обоскалова Т. А., 2009
4. Muvunyi C.M., Dhont N., Verhelst R. et al. Evaluayion of new multiplex polymerase chane reaction assay for the simultaneous detection of 7 sexually transmitted disease pathogens Diagn Microbiol Infect Dis.2011; 71:27-39.
5. Rodriges A.D., Cantarelly V.V., Frantz M.A. et al. Role of PCR method in diagnosis of HPV infection J Bras Patol Med Lab. 2012;45:457-461.
6. Shakhtakhtinskaya F.C., Namazova-Baranova L.S., Tatochenko V.K., Novikova D.A., Tkachenko N.E. HUMAN PAPILLOMA VIRUS. PREVENTION OF HPV-ASSOCIATED DISEASES. *Pediatric pharmacology*. 2015;12(1):74-78.
7. de Villiers E.-M., Fauquet C., zur Hausen H. Phylogenetic tree 118 papillomavirus types. *Virology*. 2004; 324: 17–24.
8. Serour Y, Bendahmane M, Abbou Baker F, Medles M, Moueddene B, Kraiba R. HPV test by Hybrid Capture II for the diagnosis of HR-HPV persis- tent infection. *Med Mal Infect,* 2017, 47(7): 484- 489
9. Nazarova N.M., Nekrasova M.E., Prilepskaya V.N., Gusakov K.I., Trofimov D.Yu. HPV-associated anogenital condylomas: clinical-morphological aspects and therapy principles. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(13):10-15.
10. Hu Z, Ma D. The precision prevention and therapy of HPV-related cervical cancer: new concepts and clinical implications. *Cancer Med*. 2018;7(10):5217-5236. doi:10.1002/cam4.1501
11. Mirabello, L. , Yeager M., Cullen M., Boland J. F., Chen Z., Wentzensen N., et al. 2016. HPV16 sublineage associations with histology‐specific cancer risk using HPV whole‐genome sequences in 3200 women. *J. Natl Cancer Inst.* 108(9):djw100. 10.1093/jnci/djw100.
12. Hang, D. , Yin Y., Han J., Jiang J., Ma H., Xie S., et al. 2016. Analysis of human papillomavirus 16 variants and risk for cervical cancer in Chinese population. *Virology* 488:156–161.
13. Клинические рекомендации РОДВК. Аногенитальные (венерические) бородавки 2020.
14. Magalhães GM, Vieira ÉC, Garcia LC, De Carvalho-Leite MLR, Guedes ACM, Araújo MG. Update on human papilloma virus - part I: epidemiology, pathogenesis, and clinical spectrum. *An Bras Dermatol*. 2021;96(1):1-16. doi:10.1016/j.abd.2020.11.003
15. Trottier H., Franco E.L. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine.*2006;24(Suppl 1):S1–S15. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16406226)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Vaccine&title=The+epidemiology+of+genital+human+papillomavirus+infection&author=H.+Trottier&author=E.L.+Franco&volume=24&issue=Suppl+1&publication_year=2006&pages=S1-S15&pmid=16406226&)]
16. Wendland E.M., Villa L.L., Unger E.R., Domingues C.M., Benzaken A.S. POP-Brazil Study Group. Prevalence of HPV infection among sexually active adolescents and young adults in Brazil: The POP-Brazil Study. *Sci Rep.*2020;10:4920.
17. Sichero L., Giuliano A.R., Villa L.L. Human papillomavirus and genital disease in men: what we have learned from the him study. *Acta Cytol.*2019;63:109–117.
18. Colpani V., Falcetta F.S., Bidinotto A.B., Kops N.L., Falavigna M., Hammes L.S. Prevalence of human papillomavirus (HPV) in Brazil: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.*2020
19. Van Doorslaer K., Chen Z., Bernard H.U., Chan P.K.S., DeSalle R., Dillner J. ICTV Report Consortium. ICTV Virus Taxonomy Profile: Papillomaviridae. *J Gen Virol.*2018;99:989–990.
20. Ignacio G. Bravo, Marta Félez-Sánchez, Papillomaviruses: Viral evolution, cancer and evolutionary medicine, Evolution, Medicine, and Public Health, Volume 2015, Issue 1, 2015, Pages 32–51.
21. Barr AR, Cooper S, Heldt FS, Butera F, Stoy H, Mansfeld J, et al. DNA damage during S-phase mediates the proliferation-quiescence decision in the subsequent G1 via p21 expression. *Nat Commun.*2017;8:1–17.
22. Szymonowicz KA, Chen J. Biological and clinical aspects of HPV-related cancers. *Cancer Biol Med*. 2020;17(4):864-878. doi:10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0370.
23. Эпидемиологическое обоснование вакцинопрофилактики папилломавирусной инфекции: информационно-методическое письмо. — СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2018. — 16 с
24. Kaliterna V, Barisic Z. Genital human papillomavirus infections. Front Biosci (Landmark Ed). 2018 Mar 1;23:1587-1611. doi: 10.2741/4662. PMID: 29293452.
25. Severson J., Evans T.Y., Lee P. et al. Human papillomavirus infection: Epidemiology, Pathogenesis, and Therapy// J Cutaneous Med Surg. 2001; 5 (1): 43-60.
26. Pfister H. Biology, epidemiology of genital HPV-infection and their role in genital cancer// Ins. J. STD and AIDS. 2001; 12 (2): 18.
27. Yang X., Cheng Y., Li C. The role of TLRs in cervical cancer with HPV infection: a review. Signal Transduct Target Ther. 2017;2:17055. DOI: 10.1038/sigtrans.2017.55.
28. Zhou C., Tuong Z.K., Frazer I.H. Papillomavirus immune evasion strategies target the infected cell and the local immune system. Front Oncol. 2019;9:682. DOI: 10.3389/fonc.2019.00682
29. Stenley M. Genital human papillomavirus infection – current and prospective therapies// JNCL.2003;31:124.
30. Brasil. Ministério da Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis . Ministério da Saúde; Brasília (DF): 2020. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis (IST)
31. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 марта 2019 г. № 124н «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения». М., 2019.
32. Cubie H. A., 2013
33. Dong H. et al., 2011
34. Cusini M. et al., 2013
35. Bleeker M. C. G. et al., 2006
36. Lucker G. P. H. et al., 2007
37. Ahsaini M. et al., 2013
38. Lacey C. J. N. et al., 2013.
39. Серов В. Н., Твердикова М. А., Тютюнник В. Л., 2010
40. Winerw, R.L. Condom Use and the Risk of Genital Human Papillomavirus Infection in Young Women / R.L. Winer et al. // N Engl J Med. – 2006. – 354. – P. 2645–54.
41. Брико, Н.И. Современная ситуация по болезням, передающимся половым путём, в России и тенденции её развития / Н.И. Брико, И.П. Иваненко, А.И. Громыко, Л.И. Тихонова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1999. – № 1. – С. 4–7.
42. Committee on Practice B‐G . 2012. ACOG practice bulletin number 131: Screening for cervical cancer. *Obstet. Gynecol.* 120:1222–1238.
43. Drolet M., Bénard É., Pérez N. et al. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. Lancet. 2019;394(10197):497–509. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30298-3.
44. Gillison ML, Chaturvedi AK, Lowy DR. HPV prophylactic vac- cines and the potential prevention of noncervical cancers in both men and women. *Cancer.* 2008;113(Suppl 10):3036–46.
45. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Edwards RP, Zepp F, et al. Comparison of the immunogenicity and safety of *Cervarix*TM and *Gardasil*® human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18–45 years. *Hum Vaccin.* 2009;5(10):705–19.
46. Arbyn M, Xu L. E cacy and safety of prophylactic HPV vac- cines. A Cochrane review of randomized trials. *Expert Rev Vac- cines*. 2018;17(12):1085–91.
47. Palmer T, Wallace L, Pollock KG, Cuschieri K, Robertson C, Kavanagh K, Cruickshank M. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12–13 in Scotland: retrospective population study. *BMJ.* 2019;365:l1161.
48. Drolet M, Bénard É, Boily MC, Ali H, Baandrup L, Bauer H, et al. Population-level impact and herd e ects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(5):565–80.
49. Bruni L. The frequency of HPV infection worldwide. HPVWorld. March 2018, Year 2 No 35.
50. Maybarduk P, Rimmington S. Compulsory licenses: a tool to improve global access to the HPV vaccine? *Am J Law Med*. 2009;35(2–3):323–50
51. Padmanabhan S, Amin T, Sampat B, Cook-Deegan R, Chan- drasekharan S. Intellectual property, technology transfer and manufacture of low-cost HPV vaccines in India. *Nat Biotechnol*. 2010;28:671–8.

**ПРИЛОЖЕНИЕ**





Изображение выглядит как текст

Автоматически созданное описание

Изображение выглядит как текст

Автоматически созданное описание

Изображение выглядит как текст

Автоматически созданное описание

Изображение выглядит как текст

Автоматически созданное описание