

# Папилломавирусная инфекция уrogenитального тракта: эпидемиологические аспекты (обзор)

О.С.Абрамовских, В.Ф.Долгушина, Л.Ф.Телешева, О.И.Летяева<sup>✉</sup>, Е.А.Антимирова

ГБОУ ВПО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России. 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

В данном обзоре показано влияние региональных особенностей на частоту распространения и спектр вируса папилломы человека (ВПЧ), что необходимо для прогнозирования формирования злокачественной трансформации эпителия шейки матки, выделения группы риска развития злокачественного процесса, а также для мониторинга ВПЧ-инфекции. Эпидемиологические исследования по распространенности ВПЧ позволяют выделить преобладающие типы вируса и могут служить основой для создания экономически адекватных программ по профилактике и лечению рака шейки матки в разных регионах.

**Ключевые слова:** папилломавирусная инфекция, эпидемиология ВПЧ-инфекции, генотипы вируса папилломы человека, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, рак шейки матки.

<sup>✉</sup>olga-letyeva@yandex.ru

**Для цитирования:** Абрамовских О.С., Долгушина В.Ф., Телешева Л.Ф. и др. Папилломавирусная инфекция уrogenитального тракта: эпидемиологические аспекты (обзор). Гинекология. 2016; 18 (2): 34–39.

## Papillomavirus infection of the urogenital tract: epidemiological aspects (review)

O.S.Abramovskih, V.F.Dolgyshina, L.F.Telesheva, O.I.Letyeva<sup>✉</sup>, E.A.Antimirova

Medical University of South Ural State of the Ministry of Health of the Russian Federation. 454092, Russian Federation, Chelyabinsk, ul. Vorovskogo, d. 64

This review shows the influence of regional peculiarities in the distribution and frequency range of the human papillomavirus (HPV), which is necessary to predict the formation of malignant transformation of cervical epithelium, allocation risk of developing a malignant process, as well as for monitoring of HPV infection. Epidemiological studies on the prevalence of HPV allow to allocate the prevailing types of the virus and can serve as a basis for the creation of economically appropriate programs for the prevention and treatment of cervical cancer in different regions.

**Key words:** human papillomavirus infection, the epidemiology of HPV infection, the genotypes of the human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, cervical cancer.

<sup>✉</sup>olga-letyeva@yandex.ru

**For citation:** Abramovskih O.S., Dolgyshina V.F., Telesheva L.F. et al. Papillomavirus infection of the urogenital tract: epidemiological aspects (review). Gynecology. 2016; 18 (2): 34–39.

### Введение

Большая частота заболеваний шейки матки (ШМ) и их неблагоприятное влияние на репродуктивное здоровье женщины определяют необходимость совершенствования диагностики и лечения данной патологии. Слизистая оболочка ШМ как пограничный барьер между верхним отделом генитального тракта и внешней средой постоянно подвергается воздействию повреждающих факторов [1]. Наиболее агрессивным антигенным воздействием на цервикальный слизистый покров обладают возбудители инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). На фоне генитальной инфекции развиваются воспалительные заболевания ШМ, которые все чаще регистрируются в виде осложненных клинических форм и сопутствуют большинству фоновых заболеваний, привлекая пристальное внимание клиницистов, так как могут являться основой малигнизации [2].

Одной из наиболее распространенных ИППП вирусной этиологии является папилломавирусная инфекция (ПВИ), которая, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), признана этиологическим агентом рака ШМ (РШМ) [2–5]. Заболеваемость РШМ, несмотря на доступность диагностики, продолжает занимать второе место в мире в структуре онкогинекологических заболеваний [2]: по данным ВОЗ, ежегодно в мире выявляется около 500 тыс., а в 2012 г. зарегистрировано приблизительно 270 тыс. случаев [5]. Особую тревогу вызывают возрастающая частота запущенных стадий РШМ в возрасте моложе 29 лет и рост смертности среди 35–40-летних женщин [3, 6]. Согласно прогнозам ВОЗ число смертей от цервикального рака в 2030 г. возрастет до 435 тыс. [5].

Международная организация по исследованиям в области рака (IARC) декларировала, что предотвращение заражения и персистенции вируса папилломы человека (ВПЧ) однозначно можно считать профилактикой РШМ [7]. Учитывая значительную связь между наличием ВПЧ и высоким риском развития цервикальных неоплазий, изучение этиопатогенетических аспектов, исследование эпидемиологии,

профилактики, диагностики и лечения ПВИ является одним из приоритетных направлений современной медицинской науки.

### Этиология

Основной путь инфицирования человека ВПЧ – половой (вне зависимости от форм половых контактов) [8]. Исследования последних лет показали, что большинство женщин на протяжении жизни инфицируются этим вирусом. Вероятность заражения при однократном половом контакте составляет 46–67%, через 2 года после сексуального дебюта до 82% женщин считаются инфицированными [2]. В условиях высокой распространенности генитальной ПВИ велика передача вируса от матери к плоду. Вирус способен поражать клетки трофобласта, приводя к спонтанным абортам и быть причиной возникновения ларингеального папилломатоза у детей и аногенитальных бородавок у младенцев [8, 9]. Есть вероятность сохранения вирусов в течение определенного времени в отшелушивающихся клетках кожи, поэтому для некоторых заболеваний, вызываемых вирусом, вероятен контактно-бытовой путь заражения (бородавки) при условии микроповреждений кожи. К ВПЧ-инфекции у медперсонала может привести вдыхание вирусов, содержащихся в дыме, образующемся в результате лазерной деструкции генитальных бородавок [10].

Особенности этиопатогенеза патологических процессов ШМ, ассоциированных с ПВИ, связаны со строением вирусных частиц. ВПЧ – широко распространенная и гетерогенная группа вирусов, относящаяся к семейству Papillomaviridae, группе Human Papillomavirus и входящая в состав пяти родов, объединяющих различные типы. Это мелкие ДНК-содержащие вирусы, не имеющие внешней оболочки и отличающиеся строгой эпителиотропностью, обладающие способностью вызывать пролиферацию эпителия кожи и слизистых оболочек [2, 3].

В настоящее время известно более 140 разных типов ВПЧ, 40 из них вызывают поражения аногенитальной области [4, 11]. ВПЧ классифицированы на основании гомоло-

гии ДНК, где каждый серотип более чем на 10% отличается от ближайшего генетического родственника, с последующей корреляцией типирования, учитывающей биологическое поведение вируса и тканевый тропизм [12]. Все генитальные серотипы ВПЧ относятся к роду *alphapapillomavirus* и представлены на основе различий последовательностей генов E6, E7, L1 шестью филогенетическими группами: a5, a6, a7, a8, a9, a11, которые включают более 45 типов [13].

Онкогенный потенциал папилломавирусов существенно варьирует. По данным европейского отделения Международного общества по изучению инфекции в акушерстве и гинекологии (I-IDSOG-EUROPE) и других исследователей, ВПЧ подразделяются на генотипы высокого и низкого онкогенного риска [6]. Генотипы низкого риска (6, 11, 42, 43, 44-й) являются причиной остроконечных кондилом и крайне редко связаны с карциномами. Генотипы высокого риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68-й) выявляются в разных соотношениях при дисплазиях и злокачественных опухолях ШМ [14].

Геном вирусов папиллом представляет собой кольцевую (эписомальную) ДНК, содержащую до 8 тыс. пар нуклеотидов, и состоит из 8 рамок считывания, кодирующих ранние (early) E6, E7, E1, E2, E4, E5 и поздние (late) – L1- и L2-функции. Поздние гены L1 и L2 кодируют структурные белки вириона, гены E1, E2, E4 контролируют функции, необходимые для репродукции вируса, гены E5, E6 и E7 обладают активностью, стимулирующей пролиферацию и трансформацию клеток [2, 10]. Наличие генов E6 и E7 определяется в геноме всех генотипов ВПЧ, в том числе 6 и 11-го типов, но способствовать раковой трансформации эпителиоцитов могут лишь гены E6 и E7 ВПЧ высокой онкогенности [15]. В здоровых клетках, содержащих ВПЧ, существуют факторы, контролируемые экспрессию генов E6 и E7, к которым относятся цитокины, внутриклеточные сигнальные медиаторы (протеинфосфатаза PP2A) и фактор транскрипции YY1. Врожденные или приобретенные нарушения в одном из этих трех факторов защиты являются одним из основных моментов в инициации транскрипции ДНК ВПЧ [16].

Жизненный цикл вируса тесно связан с дифференцировкой клетки-хозяина. Заражение ВПЧ происходит путем инфицирования базального слоя эпителия, причем наиболее уязвимым участком является зона перехода многослойного плоского эпителия в цилиндрический [12, 16]. При дифференцировке эпителиальных клеток происходят репликация ДНК и экспрессия ранних белков вируса [17]. Зрелая вирусная частица образуется в ядре только на последней стадии дифференцировки эпителиальной клетки. В процессе генерации вируса геном ВПЧ образует от 8 до 10 белковых продуктов: L1, L2 кодируют структурные белки вириона, E1 – E7 ранние вирусные гены, которые контролируют функции, необходимые для репродукции [10]. Последовательное размножение ВПЧ представляет собой особый случай тесного сопряжения жизненного цикла вируса с физиологическим процессом дифференцировки и смены эпителиальных клеточных элементов слизистых оболочек соответствующей локализации [16].

Неоспоримо воздействие некоторых факторов внешней и внутренней среды, оказывающих непосредственное влияние на развитие патологии, вызванной ВПЧ. Доминирующим экзогенным кофактором, способствующим развитию ПВИ, является сексуальная активность [18]. В целом выявление ВПЧ, как и РШМ, регистрируется чаще среди женщин, рано начавших половую жизнь, имеющих большое количество половых партнеров, частые анальные половые контакты и игнорирующих барьерную контрацепцию. Особое внимание уделяется раннему началу половой жизни, так как в возрасте 14–18 лет биологически незрелый эпителий ШМ более подвержен действию канцерогенных агентов [2]. По данным разных исследователей, частота развития ПВИ прямо пропорциональна числу половых партнеров: при наличии 1 партнера ВПЧ выявляется у 17%, 5 партнеров и более – у 83% женщин [19].

Важнейшим эндогенным кофактором инфицирования является снижение иммунной реактивности организма [12]. Следует отметить два аспекта иммунологических осо-

бенностей возникновения и течения ПВИ: роль вируса, во-первых, как возбудителя инфекционного заболевания гениталий, во-вторых, как индуктора онкологических процессов [4]. В некоторых работах подчеркивается, что иммунный ответ играет важную роль в развитии патологического процесса при взаимодействии ВПЧ и макроорганизма: прогресса, персистенции или элиминации вируса из организма [10, 20].

Согласно данным многочисленных исследований не менее значимая роль при инфицировании ВПЧ отводится наличию урогенитальных инфекционных заболеваний, ассоциированных с патогенными и/или условно-патогенными микроорганизмами [9, 12, 21–23]. Наиболее частые ассоциации установлены между ВПЧ и *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella vaginalis* и *Candida albicans* [7, 24]. Микоплазмы, являясь мембранными паразитами, нарушают обмен аминокислот, синтез белков и нуклеиновых кислот в клетке, привносят новую генетическую информацию, что приводит к нарушению метаболизма и жизнедеятельности клетки. Генитальные микоплазмы снижают уровень интерферонов, оказывают также цитотоксическое действие на лимфоциты, подавляя их пролиферацию и активацию НК-клеток. В результате происходит снижение местного иммунитета, что способствует репликации ВПЧ [25]. Анализ результатов ряда исследований показал взаимосвязь между инфицированностью ВПЧ и бактериальным вагинозом, более частой персистенцией ВПЧ и его рецидивированием вплоть до возникновения ВПЧ-ассоциированных заболеваний [26, 27]. Относительно возбудителей вирусных инфекций (вируса простого герпеса и цитомегаловируса) установленные ассоциации значительно варьируют (от 0,8 до 35%), однако менее выражены, чем с указанными бактериальными инфекциями [21, 28]. ВИЧ-инфицированные женщины также имеют более высокую распространенность ВПЧ высокого риска по сравнению с женщинами, у которых отсутствует ВИЧ (30% против 4,9%) [9, 29]. В настоящее время считается, что ИППП, сопутствующие ПВИ, оказывают влияние на ранних стадиях развития неоплазии, но не влияют на уже возникший РШМ. Данное подтверждение нашло отражение в работе О.С.Абрамовских, В.Ф.Долгушиной, Л.Ф.Телешевой и др. (2012 г.), в которой было показано, что частота коинфицирования ВПЧ высокого риска с другими микроорганизмами снижается с увеличением степени тяжести цервикальных неоплазий [30].

Повышать риск инфицирования и способствовать развитию ПВИ могут и другие факторы: генетические, наиболее значимый из которых полиморфизм HLA-системы, последствия перенесенной травмы ШМ, хронические воспалительные процессы, прием противозачаточных средств, злоупотребление курением, производственные вредности и др. [7, 16, 31, 32]. Известно, что частые рецидивы генитального герпеса повышают риск инфицирования и утяжеляют течение ПВИ [33, 34].

### Эпидемиология

Распространенность генитальной инфекции, вызываемой ВПЧ, очень велика (в мире инфицированы около 440 млн человек) [5]. По данным Центров контроля и предупреждения болезней (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), более 20 млн человек (более 15% популяции) инфицированы такими вирусами, и ежегодно эта цифра увеличивается на 6,2 млн, что объективно отражает распространенность ВПЧ [35].

Согласно данным эпидемиологических исследований встречаемость ВПЧ значительно варьирует в разных этнико-географических регионах и во многом определяется социально-экономическими, поведенческими, медико-гигиеническими условиями [6].

Минимальная зарегистрированная частота инфицированности ВПЧ (2–5%) наблюдается в Испании [36]. В США, несмотря на высокий социально-экономический уровень, частота выявления ВПЧ у женщин составляет 26% [16]. Эти показатели превышают уровень инфицированности данным вирусом, отмечаемый в развитых европейских и азиатских странах, таких как Германия (22,8%), Тайвань (16,2%),

Бельгия и Франция (12%), Корея (12,6%), Япония (11–14,5%) [19, 37].

Сведения о частоте инфицированности ВПЧ разных популяционных групп женского населения репродуктивного возраста России также противоречивы и определяются в диапазоне от 10 до 75% [38]. Так, при обследовании пациентов на наличие ПВИ удельный вес положительных результатов в Ямало-Ненецком автономном округе и Хабаровском крае составил 10%, среди жителей Московского региона – 14%, в Екатеринбурге – 20,8%, Иркутске – 28%, у жителей Алтайского края – 35%, в Челябинске – 43,9%, Санкт-Петербурге – 56,2%, тогда как среди коренного женского населения Республики Тыва была обнаружена ДНК ВПЧ в 74,4% случаев [21, 39, 40].

Отмечается и значительная вариабельность частоты выявления ВПЧ высокого риска среди здоровых женщин и пациенток с заболеваниями ШМ. По данным литературы, ДНК ВПЧ высокого риска определяется у 3–15% здоровых женщин (в случае цитологической нормы), при различных клинических формах остроконечных кондилом – у 50–80%, доброкачественных поражений ШМ – у 12–35%, дисплазиях ШМ – у 19–90%, внутриэпителиальных карциномах – у 58–89% пациентов, причем на ранних стадиях дисплазии ВПЧ обнаруживается чаще, чем на поздних [37, 41–43].

Большинством авторов отмечена обратная зависимость частоты встречаемости ВПЧ от возраста женщин: наиболее высокие показатели инфицированности обнаруживаются у пациенток после начала их сексуальной активности в возрастной группе 15–30 лет и составляют 45–81% [14, 23]. Так, инфицированность ВПЧ девушек, проживающих в Ханты-Мансийском автономном округе, в возрасте 14–18 лет составляет 40%, а среди девушек в возрасте 17–18 лет достигает 60% [44]. При изучении частоты встречаемости ВПЧ высокого риска у женщин репродуктивного возраста Челябинска и Челябинской области было показано, что в группе женщин 20–24 лет этот показатель составляет 64,3%, 25–34 лет – 49,9%, 35–44 лет – 38,8% [45]. Среди жительниц Ростовской области максимальная инфицированность ВПЧ наблюдается у лиц до 20 лет и составляет 55,3%, далее в порядке убывания в возрасте 20–30 лет – 44,7%, 31–40 лет – 29,9%, старше 40 лет – 27,4%. В Китае распространенность ВПЧ у женщин в возрасте от 20 до 39 лет составила 7,29%, тогда как от 40 до 59 лет – 6,71% [42, 46]. Вероятными причинами подобной закономерности могут являться снижение сексуальной активности женщин после 35 лет и развитие иммунитета к определенным типам вирусов.

Молекулярное генотипирование ВПЧ высокого риска – одновременное выявление 10 и более типов на сегодняшний день имеет огромное практическое значение.

Во-первых, это наиболее эффективный метод установления персистенции ВПЧ, позволяющий дифференцировать персистирующую инфекцию от реинфекции путем повторного тестирования с интервалом 6–12 мес [47].

Во-вторых, группа ВПЧ высокого риска далеко не однородна по степени канцерогенности. Многими авторами предполагается, что максимальным канцерогенным потенциалом обладают 16, 18-й и некоторые генетически близкие им типы – 31, 33 и 45-й, которые обнаруживаются более чем в 70–95% случаев РШМ [14, 18, 47, 48]. Однако на сегодняшний день имеются данные, сообщающие об активном участии в генезе цервикального рака ВПЧ 52 и 58-го типов [6, 49, 50]. При этом традиционное выявление всего двух высокоонкогенных типов (ВПЧ 16 и 18-й) не обладает достаточно высокой диагностической чувствительностью, так как позволяет обнаруживать не более 65–72% случаев РШМ [38, 51].

В-третьих, ВПЧ-генотипированию отводится особая роль в первичном скрининге цервикальных аденокарцином – редких, но особенно агрессивных неоплазий, при которых обнаруживается главным образом ВПЧ 18-го типа [43].

В России по частоте встречаемости лидирует ВПЧ 16-го типа и выявляется в разных географических регионах у 14–81% обследованных [38, 41]. По остальным типам ВПЧ высокого риска данные разноречивы, однако с большей частотой на территории Российской Федерации встречаются

31, 45 и 52-й [38]. Так, в Нижнем Новгороде анализ частоты выявления различных генотипов ВПЧ высокого риска показал, что 56, 16 и 51-й типы были обнаружены чаще других [23]. В Челябинске и Челябинской области проведенное молекулярное генотипирование среди 1106 ВПЧ-позитивных женщин помогло установить, что 16-й тип ВПЧ встречался в 27,8%, 31-й – в 11,2% и 51-й – в 8,6% случаев, остальные изучаемые типы ВПЧ высокого риска (33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 59-й) встречались менее чем в 8% случаев [41]. При анализе распределения различных типов ВПЧ у женщин Томского региона было показано, что лидирующим по частоте встречаемости в популяции является 16-й тип ВПЧ (27,4%), менее распространены 56-й (11,3%), 52-й (9,1%), 31-й (8,5%), 33/51-й (7,7%) [52]. В женской популяции Ростовской области наиболее часто регистрируются 16, 51 и 31-й типы ВПЧ высокого риска [53].

В Таиланде наиболее распространенными оказались 72, 52, 62 и 16-й типы ВПЧ высокого риска [27], в Китае (провинция Шаньдун) – 16, 52 и 58-й [46, 50].

В образцах первичных опухолей РШМ 16, 18, 31, 45-й типы ВПЧ обнаруживаются с частотой от 60 до 99% [54]. Имеются данные, что риск развития РШМ при инфицированности ВПЧ 16-го типа азиатско-американской или африканской группы в 3 и более раз выше, чем при европейском варианте вируса. Неевропейский вариант ВПЧ 18-го типа одинаково часто встречается и при РШМ, и при цервикальной интраэпителиальной неоплазии 3-й степени. ВПЧ 16 и 18-го типов различаются и по склонности к персистенции, и прогрессии от преинвазивной карциномы в рак [37].

В России, по данным, приведенным исследовательской группой ВОЗ, наиболее частыми обнаруживаемыми при РШМ типами ВПЧ являются 16 и 18-й [5]. Однако не во всех регионах РФ определяется именно такое распределение генотипов. По данным НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова (Санкт-Петербург), у больных РШМ на фоне преобладающей частоты 16-го типа второе место занимал не 18, а 33-й тип ВПЧ [55].

Спектр генотипов ВПЧ, ассоциированных с неопластическими поражениями ШМ, в других географических регионах также варьирует. У женщин Европы и Америки преобладает ВПЧ 16-го типа [12, 36], тогда как в Индонезии более чем у 50% инфицированных пациенток обнаруживается ВПЧ 18-го типа [56]. Более высокая распространенность РШМ, связанного с ВПЧ 45-го типа, выявлена в Африке, Камеруне; 52 и 58-го – в Китае, Японии и Тайване; 59-го – в Корее [19, 37, 42]. ВПЧ 31 и 33-го типов распространены главным образом в Центральной и Южной Америке, штате Аляска и на острове Гренландия [57], а ВПЧ 39-го типа – в Мексике [51].

Роль генотипа ВПЧ высокого риска в прогнозе РШМ активно обсуждается. Наличие у женщины 16, 18, 33 или 45-го типа, а также их сочетание связывают с высоким риском рецидива заболевания. В.И.Киселевой и соавт. было установлено, что частота ремиссии заболевания в случае ВПЧ-16 ассоциированного РШМ спустя 3 года после лечения статистически значимо выше по сравнению с РШМ, ассоциированным с ВПЧ-18 ( $p=0,03$ ). При этом среди опухолей, ассоциированных с одним из вирусов 31, 33, 35, 39, 52, 58 или 59-го типа, отмечено преобладание частоты рецидивов заболевания и смертности больных по сравнению с РШМ, ассоциированным с ВПЧ-16 спустя 2 ( $p=0,03$ ) и 3 года ( $p=0,11$ ) после лечения. Также было показано, что нет различий в эффективности лечения больных, инфицированных одним или несколькими типами ВПЧ высокого риска одновременно. Предполагается, что генотип вируса входит в число факторов, влияющих на прогноз РШМ ранних стадий развития [58].

На сегодняшний день не существует единого мнения о значимости множественной ПВИ для неопластической прогрессии. В одних работах показано, что инфицирование несколькими типами ВПЧ высокого риска способствует персистирующему течению ПВИ, менее благоприятному прогнозу терапии и ассоциировано с повышенным риском развития РШМ [13]. Тогда как в других работах данный факт не является индикатором развития дисплазии вы-

сокой степени. В работе А. Chaturvedi было показано, что из большинства возможных комбинаций сочетания нескольких генотипов высокого риска только лишь коинфицирование двумя и более типами филогенетической группы а9 увеличивает риск развития цервикальных неоплазий [59].

Разработка и внедрение в практическое здравоохранение вакцин против ВПЧ расширили возможности первичной профилактики ПВИ и РШМ. Но эффективность массовой вакцинации, проводимой в каком-либо регионе, зависит от частоты встречаемости ВПЧ, от которых защищает вакцина, и охвата целевой аудитории [13]. В этой связи знание эпидемиологической обстановки по инфицированности ВПЧ высокого риска и распределению генотипов в РФ в целом и каждом конкретном регионе в частности имеет огромное практическое значение [22, 47, 60].

#### Литература/References

1. Грибова С.Н., Хрипунова Г.И. Современные представления об этиологии, патогенезе, методах диагностики и лечения фоновых и предраковых заболеваний шейки матки. Саратов. науч.-мед. журн. 2008; 2 (20): 18–23. / Gribova S.N., Khripunova G.I. *Sovremennye predstavleniia ob etiologii, patogeneze, metodakh diagnostiki i lecheniia fonovykh i predrakovykh zabolevaniy sheiiki matki*. *Saratov. nauch.-med. zhurn.* 2008; 2 (20): 18–23. [in Russian]
2. Кубанова А.А., Бутов Ю.С., Радзинский В.Е. и др. Комбинированное лечение остроконечных кондилом: современный взгляд с позиций доказательной медицины. *Consilium Medicum. Дерматология*. 2011; 1: 25–31. / Kubanova A.A., Butov Iu.S., Radzinskii V.E. i dr. *Kombinirovannoe lechenie ostrokonechnykh kondilom: sovremennyy vzgliad s pozitsii dokazatel'noi meditsiny*. *Consilium Medicum. Dermatologia*. 2011; 1: 25–31. [in Russian]
3. Перламутров Ю.Н., Чернова Н.И., Кучеров В.А. и др. Пути повышения эффективности терапии папилломавирусной инфекции. *Клин. дерматология и венерология*. 2011; 9 (5): 51–3. / Perlamutrov Iu.N., Chernova N.I., Kucherov V.A. i dr. *Puti povysheniia effektivnosti terapii papillomavirusnoi infektsii*. *Klin. dermatologiya i venerologiya*. 2011; 9 (5): 51–3. [in Russian]
4. Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р. Возможности применения противовирусных препаратов с иммуномодулирующим действием в лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний. *Гинекология*. 2014; 16 (5): 24–6. / Dovletkhanova E.R., Abakarova P.R. *Vozmozhnosti primeneniia protivovirusnykh preparatov s immunomoduliruyushchim deystviem v lechenii VPCb-assotsirovannykh zabolevaniy*. *Ginekologiya*. 2014; 16 (5): 24–6. [in Russian]
5. Всемирная организация здравоохранения. Информационный бюллетень №380. Март 2015 г. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/ru/> / Vsemirnaya organizatsiya zdoravookhraneniia. *Informatsionnyi biulleten' №380. Mart 2015 g.* <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/ru/> [in Russian]
6. Бестаева Н.В., Назарова Н.М., Прилепская В.Н. и др. Папилломавирусная инфекция: новые взгляды на диагностику и лечение (обзор литературы). *Гинекология*. 2013; 15 (3): 4–7. / Bestaeva N.V., Nazarova N.M., Prilepskaia V.N. i dr. *Papillomavirusnaya infektsiia: novye vzgliady na diagnostiku i lechenie (obzor literatury)*. *Ginekologiya*. 2013; 15 (3): 4–7. [in Russian]
7. International Agency for Research on Cancer. <http://www.iarc.fr/>
8. Розовская С.И., Подзолкова Н.М., Оламова А.О. Генитальные кондиломы: терапия и профилактика. *Врач*. 2010; 12: 46–9. / Rogovskaya S.I., Podzolokova N.M., Olamova A.O. *Genital'nye kondilomy: terapiia i profilaktika*. *Vrach*. 2010; 12: 46–9. [in Russian]
9. Мальцева Л.И., Фаррахова Л.Н., Кучеров В.А. и др. Генитальные кондиломы у женщин: факты и противоречия. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2012; 12 (2): 78–80. / Maltseva L.I., Farrakhova L.N., Kucherov V.A. i dr. *Genital'nye kondilomy u zhenshchin: fakty i protivorechiia*. *Ros. vestn. akusbera-ginekologa*. 2012; 12 (2): 78–80. [in Russian]
10. Молочков А.В. Иммуноterapia генитальной папилломавирусной инфекции. *Лечащий врач*. 2009; 5: 37–41. / Molochkov A.V. *Immunoterapiia genital'noi papillomavirusnoi infektsii*. *Lechasbchii vrach*. 2009; 5: 37–41. [in Russian]
11. Караулов А.В., Блинов Д.В. Профилактика и лечение заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека. *Вакцинация*. 2011; 1: 37–42. / Karaulov A.V., Blinov D.V. *Profilaktika i lechenie zabolevaniy, vyzyvamykh virusom papillomy cheloveka*. *Vaktsinatsiia*. 2011; 1: 37–42. [in Russian]
12. Семенов Д.М. Папилломавирусная инфекция (клинико-патогенетические особенности, лечение, профилактика). *Учеб.-метод. пособие*. СПб.: Диалект, 2008. / Semenov, D.M. *Papillomavirusnaya infektsiia (kliniko-patogeneticheskie osobennosti, lechenie, profilaktika)*. *Ucheb.-metod. posobie*. SPb.: Dialekt, 2008. [in Russian]
13. Шипулина О.Ю., Романюк Т.В., Михеева И.В. и др. Особенности сексуального поведения и частота встречаемости вирусов папилломы человека высокого и низкого канцерогенного риска среди девушек-подростков Московской области. *Молекулярная диагностика*. Сб. тр. под ред. В.И.Покровского. 2010; 3: 410–4. / Shipulina O.Ju., Romaniuk T.V., Mikheeva I.V. i dr. *Osobennosti seksual'nogo povedeniia i chastota vstrechaemosti virusov papillomy cheloveka vysokogo i nizkogo kantserogennoho riska sredi devushek-po-drostkov Moskovskoi oblasti*. *Molekuliarnaya diagnostika*. Sb. tr. pod red. V.I.Pokrovskogo. 2010; 3: 410–4. [in Russian]
14. Сахарова Е.А., Хвастунов Р.А., Десятченко Т.Ф. и др. Возможности повышения эффективности лечения пациенток с тяжелой интраэпителиальной неоплазией шейки матки (CIN II–III/CA in situ). *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2013; 13 (6): 112–4. / Sakharova E.A., Khvastunov R.A., Deviatchenko T.F. i dr. *Vozmozhnosti povysheniia effektivnosti lecheniia patsientok s tiazbeloi intraepitelial'noi neoplaziei sheiiki matki (CIN II–III/CA in situ)*. *Ros. vestn. akusbera-ginekologa*. 2013; 13 (6): 112–4. [in Russian]
15. Doorbar J, Egawa N, Griffin H et al. *Rev Med Virol* 2015 (Suppl. 1): 2–23. doi: 10.1002/rmv.1822.
16. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р., Коган Е.А. и др. Новые возможности ранней диагностики и профилактики ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки. *Мед. совет*. 2015; XX: 72–7. / Prilepskaia V.N., Bairamova G.R., Kogan E.A. i dr. *Novye vozmozhnosti rannei diagnostiki i profilaktiki VPCb-assotsirovannykh porazhenii sheiiki matki*. *Med. sovet*. 2015; KbKb: 72–7. [in Russian]
17. Wentzensen N, Schwartz L, Zuna RE et al. Performance of p16/Ki-67 immunostaining to detect cervical cancer precursors in a colposcopy referral population. *Clin Cancer Res* 2012; 18 (15): 4154–62.
18. Bosch FX, Burchell AN et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine* 2008; 19 (26). Suppl. 10: K1–16.
19. Kim MA, Oh JK, Chay DB et al. Prevalence and seroprevalence of high-risk human papillomavirus infection. *Obstet Gynecol* 2010; 116 (4): 932–40.
20. Абрамовских О.С., Телешева Л.Ф., Летяева О.И. и др. Иммунологические аспекты патогенеза папилломавирусной инфекции репродуктивного тракта женщины. *Иммунология, аллергология, инфектология*. 2012; 2: 95–101. / Abramovskikh O.S., Teleseva L.F., Letiaeva O.I. i dr. *Immunologicheskie aspekty patogeneza papillomavirusnoi infektsii reproduktivnogo trakta zhenshchin*. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2012; 2: 95–101. [in Russian]
21. Прокорьев В.В., Винникова Ю.В., Карабасова Е.Б. Частота встречаемости вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска у жителей Алтайского края. *Молекулярная диагностика*. Сб. тр. под ред. В.И.Покровского. 2010; 3: 387–9. / Prokop'ev V.V., Vinnikova Iu.V., Karabasova E.B. *Chastota vstrechaemosti virusa papillomy cheloveka vysokogo kantserogennoho riska u zhitelei Altaiskogo kraia*. *Molekuliarnaya diagnostika*. Sb. tr. pod red. V.I.Pokrovskogo. 2010; 3: 387–9. [in Russian]
22. Canfell K, Egger S, Velentz LS et al. Factors related to vaccine uptake by young adult women in the catch-up phase of the National HPV Vaccination Program in Australia: Results from an observational study. *Vaccine* 2015. pii: S0264-410X(15)00043-2.
23. Андосова Л.Д., Качалина О.В., Куделькина С.Ю. и др. Генодиагностика папилломавирусной инфекции у женщин с различной патологией репродуктивной системы. *Мед. альманах*. 2012; 2: 71–3. / Andosova L.D., Kachalina O.V., Kudel'kina S.Iu. i dr. *Genodiagnostika papillomavirusnoi infektsii u zhenshchin s razlichnoi patologiei reproduktivnoi sistemy*. *Med. almanakh*. 2012; 2: 71–3. [in Russian]
24. Иванова И.М., Роценко Л.О., Брыков В.И. Оценка некоторых особенностей ассоциированных проявлений папилломавирусной инфекции у женщин. *Материалы Международной научно-практической конференции «Профилактика рака шейки матки: взгляд в будущее»*. М., 2008; с. 58–60. / Ivanova I.M., Rosbchenko L.O., Brykov V.I. *Otsenka nekotorykh osobennostei assotsirovannykh protivovirusnykh preparatov s immunomoduliruyushchim deystviem v lechenii VPCb-assotsirovannykh zabolevaniy*. *Ginekologiya*. 2014; 16 (5): 24–6. [in Russian]

25. Летяева О.И., Пизингер О.А. Терапия урогенитальных микстинфекций у женщин репродуктивного возраста: современное состояние проблемы. *Гинекология*. 2014; 16 (6): 16–20. / Letiaeva O.I., Gizinger O.A. *Terapiia urogenital'nykh mikstinfektsii u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta: sovremennoe sostoianie problemy*. *Ginekologiya*. 2014; 16 (6): 16–20. [in Russian]
26. Прилепская В.Н., Назарова Н.М. Папилломавирусная инфекция и бактериальный вагиноз: есть ли взаимосвязь? *Гинекология*. 2014; 16 (4): 4–6. / Prilepskaia V.N., Nazarova N.M. *Papillomavirusnaia infektsiia i bakterial'nyi vaginoz: est' li vzaimosviaz'?* *Ginekologiya*. 2014; 16 (4): 4–6. [in Russian]
27. Marks MA, Gupta S, Liaw KL et al. Prevalence and correlates of HPV among women attending family-planning clinics in Thailand. *BMC Infect Dis* 2015; 15 (1): 159.
28. Прилепская В.Н., Ледина А.В., Короткова Н.А. Цитомегаловирусная инфекция: возможности терапии во время беременности. *Гинекология*. 2014; 16 (3): 35–7. / Prilepskaia V.N., Ledina A.V., Korotkova N.A. *Tsitomegalovirusnaia infektsiia: vozmozhnosti terapii vo vremia beremennosti*. *Ginekologiya*. 2014; 16 (3): 35–7. [in Russian]
29. Park EK, Cho H, Lee SH et al. Human papillomavirus prevalence and genotype distribution among HIV-infected women in Korea. *J Korean Med Sci* 2014; 29 (1): 32–7. doi: 10.3346/jkms.2014.29.1.32.
30. Абрамовских О.С., Долгушина В.Ф., Телешева Л.Ф. и др. Вирусно-бактериальные ассоциации при урогенитальной папилломавирусной инфекции. *Известия высших учебных заведений. Уральский регион*. 2012; 4: 201–8. / Abramovskikh O.S., Dolgushina V.F., Telesheva L.F. i dr. *Virusno-bakterial'nye assotsiatsii pri urogenital'noi papillomavirusnoi infektsii*. *Izvestiia vysshibkh ucbebnnykh zavedenii. Ural'skii region*. 2012; 4: 201–8. [in Russian]
31. Tanton C, Soldan K, Beddows S et al. High-risk human papillomavirus (HPV) infection and cervical cancer prevention in Britain: Evidence of differential uptake of interventions from a probability survey. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015. pii: cebp.1333.2014.
32. Tran LT, Tran LT, Bui TC et al. Risk factors for high-risk and multi-type Human Papillomavirus infections among women in Ho Chi Minh City, Vietnam: a cross-sectional study. *BMC Womens Health* 2015; 15 (1): 172. doi: 10.1186/s12905-015-0172-7.
33. Летяева О.И., Пизингер О.А., Зиганшин О.Р. Генитальный герпес: долгосрочные подходы к терапии «пожизненной инфекции». *Клин. дерматология и венерология*. 2013; 11 (6): 61–6. / Letiaeva O.I., Gizinger O.A., Ziganshin O.R. *Genital'nyi herpes: dolgosrochnnye podkbody k terapii «pozhibzhennoi infektsii»*. *Klin. dermatologiya i venerologiya*. 2013; 11 (6): 61–6. [in Russian]
34. Абакарова П.Р., Довлетханова Э.Р. Противовирусная терапия при рецидивирующем генитальном герпесе. *Гинекология*. 2014; 16 (6): 4–6. / Abakarova P.R., Dovletkhanova E.R. *Protivovirusnaia terapiia pri retsidiviruiushebem genital'nom gerpese*. *Ginekologiya*. 2014; 16 (6): 4–6. [in Russian]
35. Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH. Epidemiologic natural history and clinical management of Human Papillomavirus (HPV) Disease: a critical and systematic review of the literature in the development of an HPV dynamic transmission model. *BMC Infect Dis* 2009; 9: 119. doi: 10.1186/1471-2334-9-119.
36. De Vuyst H, Clifford G, Li N et al. HPV infection in Europe. *Eur J Cancer* 2009; 45 (15): 2632–9.
37. Chen Z, Schiffman M, Herrero R et al. Evolution and Taxonomic Classification of Human Papillomavirus 16 (HPV16)-Related Variant. *Genomes: HPV31, HPV33, HPV35, HPV52, HPV58 and HPV67*. *PLoS One* 2011; 6 (5): E.20183.
38. Видяева И.Г., Уразова Л.Н., Писарева Л.Ф. и др. Количественное определение онкогенных типов ВПЧ в популяциях женщин регионах Сибири. *Сиб. онкологич. журн. (Прил. 2)*. 2009; 40–1. / Vidiaeva I.G., Urazova L.N., Pisareva L.F. i dr. *Kolichestvennoe opredelenie onkogennykh tipov VPCb v populatsiiaikh zhenshchin regionakh Sibiri*. *Sib. Onkologich. zhurn. (Pril. 2)*. 2009; 40–1. [in Russian]
39. Видяева И.Г., Уразова Л.Н., Писарева Л.Ф. и др. Частота выявления вируса папилломы человека высокого онкогенного риска у женщин репродуктивного возраста республики Тыва. *Бюл. Сиб. отд-ния РАМН*. 2008; 3 (131): 13–7. / Vidiaeva I.G., Urazova L.N., Pisareva L.F. i dr. *Chastota vyavleniia virusa papillomy cheloveka vysokogo onkogennogo riska u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta respubliky Tyva*. *Bul. Sib. otd-niia RAMN*. 2008; 3 (131): 13–7. [in Russian]
40. Абрамовских О.С. Иммунологические аспекты патологии шейки матки, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Челябинск, 2011; с. 214. / Abramovskikh O.S. *Immunologicheskie aspekty patologii sbeiki matki, assotsirovannoi s papillomavirusnoi infektsiei*. *Autoref. dis. ... d-ra med. nauk*. Cheliabinsk, 2011; s. 214. [in Russian]
41. Долгушина В.Ф., Абрамовских О.С. Распространенность различных генотипов вируса папилломы человека при патологии шейки матки. *Акуш. и гинекол.* 2011; 4: 69–74. / Dolgushina V.F., Abramovskikh O.S. *Rasprostranennost' razlichnykh genotipov virusa papillomy cheloveka pri patologii sbeiki matki*. *Akush. i ginekol.* 2011; 4: 69–74. [in Russian]
42. Xue H, Lin X, Li T et al. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection in asymptomatic women in Liaoning province, China. *J Med Virol* 2015. doi: 10.1002.
43. Гончаревская З.Л., Лапочкина Н.П., Некрасов П.И. и др. Современные методы скрининга рака шейки матки и ВПЧ-тест: клинико-экономическая эффективность. *Доктор.ру*. 2014; S1 (5): 11–6. / Goncharevskaia Z.L., Lapochkina N.P., Nekrasov P.I. i dr. *Sovremennye metody skringinga raka sbeiki matki i VPCb-test: kliniko-ekonomicheskaiia effektivnost'*. *Doktor.ru*. 2014; S1 (5): 11–6. [in Russian]
44. Белоцерковцева Л.Д., Майер Ю.И., Лескова С.В. Региональная программа вакцинации в профилактике ВПЧ-ассоциированных заболеваний в ХМАО-ЮГРЕ. *Инфекция и иммунитет*. 2014; 4 (2): 155–61. / Belotserkovtseva L.D., Maier Yu.I., Leskova S.V. *Regional'naiia programma vaksinatitsii v profilaktike VPCb-assotsirovannykh zabolevaniy v KhMAO-IUGRE*. *Infektsiia i immunitet*. 2014; 4 (2): 155–61. [in Russian]
45. Летяева О.И., Абрамовских О.С., Долгушина В.Ф. и др. Мониторинг папилломавирусной инфекции репродуктивного тракта у женщин в различных возрастных группах. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2012; 2: 89–94. / Letiaeva O.I., Abramovskikh O.S., Dolgushina V.F. i dr. *Monitoring papillomavirusnoi infektsii reproduktivnogo trakta u zhenshchin v razlichnykh vozrastnykh gruppakh*. *Immunopatologiya, allergologiya, infekctologiya*. 2012; 2: 89–94. [in Russian]
46. Yang L, He Z, Huang XY et al. Prevalence of human papillomavirus and the correlation of HPV infection with cervical disease in Weibai, China. *Eur J Gynaecol Oncol* 2015; 36 (1): 73–7.
47. Kjaer SK, Frederiksen K, Munk C et al. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. *J Natl Cancer Inst* 2010; 19: 1478–88.
48. Розовская С.И., Бебнева Т.Н., Стовбун С.В. и др. Папилломавирусная инфекция и лейкоплакия шейки матки и влагалища. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2013; 13 (6): 115–9. / Rogovskaya S.I., Bebneva T.N., Stovbun S.V. i dr. *Papillomavirusnaia infektsiia i leukoplakiiia sbeiki matki i vlagalishcha*. *Ros. vestn. akusbera-ginekologa*. 2013; 13 (6): 115–9. [in Russian]
49. Бестаева Н.В., Назарова Н.М., Прилепская В.Н. и др. Папилломавирусная инфекция, обусловленная вирусом папилломы человека 52-го и 58-го типов, и ее роль в развитии цервикальных интраэпителиальных неоплазий. *Акуш. и гинекол.* 2013; 7: 45–50. / Bestaeva N.V., Nazarova N.M., Prilepskaia V.N. i dr. *Papillomavirusnaia infektsiia, obuslovlennaiia virusom papillomy cheloveka 52-go i 58-go tipov, i ee rol' v razvitii tservikal'nykh intraepitelial'nykh neoplazii*. *Akush. i ginekol.* 2013; 7: 45–50. [in Russian]
50. Lau YM, Cheung TH, Yeo W et al. Prognostic implication of human papillomavirus types and species in cervical cancer patients undergoing primary treatment. *PLoS One* 2015; 10 (4): e0122557.
51. Aguilar-Lemarroy A, Vallejo-Ruiz V, Cortés-Gutiérrez EI et al. Human papillomavirus infections in Mexican women with normal cytology, precancerous lesions, and cervical cancer: Type-specific prevalence and HPV coinfections. *J Med Virol* 2015; 87 (5): 871–84. doi: 10.1002/jmv.24099.
52. Никитина Е.Г., Видяева И.Г., Чуруксаева О.Н. Выявление вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска при патологии шейки матки. *Сиб. онкологич. журн. (Прил. 1)*. 2009; 143–4. / Nikitina E.G., Vidiaeva I.G., Churuksaeva O.N. *Vyavlenie virusov papillomy cheloveka vysokogo kantserogennoogo riska pri patologii sbeiki matki*. *Sib. onkologich. zhurn. (Pril. 1)*. 2009; 143–4. [in Russian]
53. Машикина Е.В., Коваленко К.А., Сараев К.Н. и др. Генодиагностика папилломавирусной инфекции у жителей Ростовской области. *Валеология*. 2009; 3: 21–7. / Mashkina E.V., Kovalenko K.A., Saraev K.N. i dr. *Genodiagnostika papillomavirusnoi infektsii u zhitelei Rostovskoi oblasti*. *Valeologiya*. 2009; 3: 21–7. [in Russian]
54. Zuna RE, Allen RA, Moore WE et al. Distribution of HPV genotypes in 282 women with cervical lesions: evidence for three categories of intraepithelial lesions based on morphology and HPV type. *Mod Pathol* 2007; 20: 67–174.

55. Бахидзе Е.В., Аршавская И.Л. Роль вируса папилломы человека в диагностике, мониторинге и прогнозе рака шейки матки. *Сиб. онкологич. журн.* 2012; 3 (51): 34–40. / Bakbidze E.V., Arshavskaya I.L. *Roľ virusa papillomy cheloveka v diagnostike, monitoringe i prognoze raka sheiki matki.* *Sib. onkologich. zborn.* 2012; 3 (51): 34–40. [in Russian]
56. Panigoro R, Susanto H, Novel SS et al. HPV genotyping linear assay test comparison in cervical cancer patients: implications for HPV prevalence and molecular epidemiology in a limited-resource area in Bandung, Indonesia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14 (10): 5843–7.
57. Kelly JJ, Unger ER, Dunne EF et al. HPV genotypes detected in cervical cancers from Alaska Native women, 1980–2007. *Int J Circumpolar Health* 2013; 72. doi: 10.3402/ijch.v72i0.21115. eCollection 2013.
58. Киселева В.И., Крикунова Л.И., Лобина Л.В. и др. Количественная нагрузка ВПЧ 16 и прогноз рака шейки матки. Молекулярная диагностика. *Сб. тр. под ред. В.И.Покровского.* 2010; 3: 368–70. / Kiseleva VI, Krikunova LI, Liubina LV. i dr. *Kolichestvennaia nagruzka VPCb 16 i prognoz raka sheiki matki. Molekuliarnaia diagnostika.* *Sb. tr. pod red. V.I.Pokrovskogo.* 2010; 3: 368–70. [in Russian]
59. Chaturvedi AK, Katki HA, Hildesheim A. Human Papillomavirus Infection with Multiple Types: Pattern of Coinfection and Risk of Cervical Disease. *Infect Dis* 2011; 203 (7): 910–20.
60. Lin CY. Evaluation of using composite HPV genotyping assay results to monitor human papillomavirus infection burden through simulation. *BMC Infect Dis* 2015; 15 (1): 123.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Абрамовских Ольга Сергеевна** – д-р мед. наук, проф. каф. микробиологии, вирусологии и клинической лабораторной диагностики ГБОУ ВПО ЮУГМУ

**Долгушина Валентина Федоровна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО ЮУГМУ

**Телешева Лариса Федоровна** – д-р мед. наук, проф. каф. микробиологии, вирусологии и клинической лабораторной диагностики ГБОУ ВПО ЮУГМУ

**Летяева Ольга Ивановна** – д-р мед. наук, проф. каф. дерматовенерологии ГБОУ ВПО ЮУГМУ. E-mail olga-letyaeva@yandex.ru

**Антимирова Евгения Алексеевна** – врач-интерн, каф. дерматовенерологии ГБОУ ВПО ЮУГМУ