



© К. Е. Семенова¹,
А. Р. Хачатурян²

¹ГБУЗ ГП № 17 женская консультация № 9,
г. Санкт-Петербург;

²ГБОУ Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭПИДЕМИОЛОГИИ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

УДК: 618.146-006:578.827.1

■ Папилломавирусная инфекция (ПВИ) характеризуется широкой распространенностью и высоким онкогенным потенциалом возбудителя инфекции — вируса папилломы человека (ВПЧ). Степень распространенности ВПЧ зависит от возраста, региона, возможностей диагностики ПВИ и т. д. Основными способами диагностики ПВИ являются молекулярно-биологический, цитологический, кольпоскопический, гистологический методы, которые не всегда позволяют дифференцировать транзиторную и персистирующую формы ПВИ. В настоящее время существует необходимость разработки и внедрения алгоритмов обследования и тактики ведения пациенток различных возрастных групп с различными формами ПВИ.

■ **Ключевые слова:** вирус папилломы человека (ВПЧ); эпидемиология; методы диагностики папилломавирусной инфекции (ПВИ).

Рак шейки матки — это вторая после рака молочной железы, а в некоторых странах первая по частоте злокачественная опухоль, поражающая женское население. Ежегодно в мире в среднем диагностируется около 500 тысяч новых случаев цервикального рака, из них 240 тысяч женщин умирают. В мире каждый день от рака шейки матки (РШМ) умирают более 650 женщин.

Заболеваемость РШМ в разных странах колеблется в значительных пределах. Это связано с неоднородностью структуры населения, отличиями в учете больных, различием социально-гигиенических факторов, влиянием внешних воздействий. В Европе и Северной Америке частота рака шейки матки составляет 10–20 на 100 тысяч женского населения. Минимальная частота этого заболевания отмечается в Ирландии, Испании, на Среднем Востоке. Значительно чаще рак шейки матки встречается в странах Латинской Америки, Африке, Юго-Восточной Азии [55].

Так, за период 2003–2007 гг. частота РШМ в США составила в среднем 8,1 случая на 100 тысяч женщин за год, а уровень смертности — 2,4. В Российской Федерации в 2009 г. был зарегистрирован 14 351 новый случай рака шейки матки, умерли 6187 женщин, что свидетельствует о недостаточности мероприятий по первичной и вторичной профилактике данного заболевания [23, 27].

В настоящее время отмечается рост заболеваемости РШМ среди молодых женщин в возрасте до 40 лет. Ежегодно его частота в этой возрастной группе увеличивается на 2,1%, составляя 8,5% в структуре смертности женщин моложе 30 лет [36]. Увеличение частоты рака шейки матки в раннем и среднем репродуктивном возрасте является тревожным фактором, так как этот контингент пациенток представляет собой не только репродуктивно значимую часть населения, но и активную в социальном отношении группу [30].

В результате проведенных эпидемиологических и молекулярно-биологических исследований было установлено, что важнейшим фактором канцерогенеза шейки матки является инфицирование женщин вирусом папилломы человека (ВПЧ). Этиологическая роль вируса папилломы в развитии рака шейки матки была доказана Гарольдом Цур Хаузенем еще в 1974–1976 гг.

В последние годы проблема папилломавирусной инфекции (ПВИ) приобрела особую значимость в связи с широкой распространенностью и высоким онкогенным потенциалом возбудителя инфекции — вируса папилломы человека (ВПЧ).

Вирусы папилломы человека — мелкие безоболочечные 20-гранные ДНК-содержащие вирусы, которые поражают эпителиальные клетки разных анатомических зон. Папилломавирусы термостабильны, устойчивы к эфиру, хлороформу, детергентам, низким значениям pH и ультрафиолетовому облучению, инактивируются при рентгеновском облучении. Вирус папилломы человека вызывает широкий спектр повреждений эпителия кожи и слизистых аногенитальной области, верхних дыхательных путей, реже — полости рта, пищевода, прямой кишки, конъюнктивы глаза [24]. Вирусы папилломы человека подразделяют на роды, обозначаемые греческими буквами: альфа, бета, гамма и т. д.; виды (обозначаются арабскими цифрами); типы (генотипы, обозначаются также арабскими цифрами, например, 16, 18 тип). Диаметр вируса 55 нм, геном вируса папилломы человека представлен длинной двуспиральной циркулярной ДНК размером 8 тысяч пар оснований. В составе ДНК имеются три функциональные области: early (E), late (L), upstream regulatory (URR). Область E содержит гены, кодирующие шесть так называемых «ранних» белков E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, которые участвуют в репликации вирусной ДНК и формировании вирионов в инфицированных клетках эпителия. Все гены расположены только на одной из цепей ДНК. Белки E6 и E7 определяют онкогенные свойства вирусов, подавляя клеточные белки p53 и pRb — супрессоры опухолей. Гены области L кодируют «поздние» структурные белки вирусного капсида — L1 и L2 [24].

Поздние гены L1–L2 кодируют структурные белки вириона. Основным капсидный белок ВПЧ — L1, вероятно, несет функцию распознавания клеточного рецептора, т.е. ответственен за инфицирование клеток базального слоя эпидермиса. Белки L1–L2 *in vitro* и при селективной экспрессии внутри клетки образуют безнуклеиновые вирусоподобные частицы, т.е. проявляют способность к самосборке. Три ранних гена — E1, E2, E4 — контролируют функции, необходимые для репродукции вируса. Белок, кодируемый геном E1, отвечает за поддержание персистенции вирусного генома в эписомальной форме. Белок E2 в процессе вирусной транскрипции подавляет активность промотора гена E6/E7, нарушая интеграцию вируса в геном клетки хозяина. Белок E4 посредством взаимодействия с цитоплазматическими нитями кератиноцита способствует распространению вируса. Белки E5, E6 и E7 обладают трансформирующим потенциалом. Белок E5 локализуется в клеточной мембране, приводит к процессу ацидификации в эндосомах. Такая извне индуцированная стимуляция меняет активность рецептора эпидермального фактора

роста (Epidermal Growth factor Receptor), через фосфокиназу C и митогенактивирующий белок, активируя онкогены c-jun и c-fos и, следовательно, протеин-1 (AP-1), приводящий к онкогенной трансформации кератиноцита. Кроме того, белок E5 может прямо активировать киназу антигенактивирующего белка. Белки E6 и E7 относятся к ядерным, им отводят главную роль в процессе онкогенной трансформации.

Цинксодержащий белок E6 встраивается непосредственно в двухцепочечную ДНК. В связи с белком AP комплекс E6-AP взаимодействует с белком P53, приводя к его разрушению. Белок P53 обуславливает торможение клеточного цикла в фазе G1. В настоящее время идентифицировано более сотни генов, являющихся мишенями транскрипционной активности P53. Важнейшим из них является белок p21WAF1/CIP1 — ингибитор циклинзависимых киназ из семейства Cip/Kip. Повышение его экспрессии вызывает остановку клеточного цикла в поздней фазе G1, что обуславливается связыванием этим белком комплексов циклинзависимой киназы, подавлением их способности фосфорилировать белки семейства ретинобластомы (pRb) и освобождать транскрипционные факторы E2. Кроме того, белок p53 инициирует процессы апоптоза путем подавления гена bcl2 и активацией гена bax. Разрушение белка P53 приводит к пролиферации клетки и торможению апоптоза.

Цинксодержащий белок E7 в процессе интеграции приводит к дефосфорилированию белка pRB, что непосредственно влияет на клеточную пролиферацию. Белок pRB, взаимодействуя с факторами транскрипции E2F и белком DP1 (Differentiation — Regulated Transcription Factor 1 Protein), приводит к торможению клеточного цикла в фазе G1. Белок E7, взаимодействуя с pRB-зависимыми белками, оказывает триггерный эффект в отношении прогрессии клеточного цикла и также непосредственно блокирует ингибиторы циклинзависимой киназы (p21WAF/CIP и p27KIP), что нарушает процесс фосфорилирования и инактивирования белка pRB и приводит к прогрессии клеточного цикла.

Таким образом, благодаря белкам E6 и E7 активируются процессы транскрипции, их суммарный эффект подобен действию протеина-1, приводящему к онкогенной трансформации клетки. Взаимодействие белков E6 и E7 с белками p53 и pRB определяет биохимические механизмы реализации онкогенной трансформации, итогом которой являются хромосомная нестабильность, мутации, анеуплоидии [10].

Вирусная ДНК может персистировать в опухолевых клетках в двух формах — эписомальной и интегрированной. На ранних стадиях трансфор-

мации вирусная ДНК выявляется в эписомальной форме, в то время как в карциномах, т. е. на поздних стадиях — в интегрированной. Эта закономерность не является абсолютной, так как в ряде случаев в злокачественных опухолях идентифицируется эписомальная форма ДНК ВПЧ, либо комбинация эписомальной и интегрированной форм [32, 33].

Процесс репликации вируса папилломы человека делится на две основные стадии:

- Начальная стадия инфекционного процесса характеризуется персистенцией ВПЧ в эписомальной форме. В этот период клетка способна продуцировать вирусные частицы. Эта стадия получила название стадии репродуктивной инфекции.
- Поздняя стадия — интегративной инфекции. На этом этапе ДНК вируса встраивается (интегрирует) в геном инфицированных клеток. Именно этой стадии соответствует истинная латентная форма ПВИ. Начальная стадия является обратимой, и у многих инфицированных наступает элиминация. Стадия интегративной инфекции является первым шагом к опухолевому перерождению клеток и очень часто заканчивается развитием карциномы. Эти стадии вирусной инфекции соответствуют двум различным клиническим формам заболевания транзитной и латентной соответственно. Интеграция вирусной ДНК в клеточную может сопровождаться потерей вирусного материала, однако транскрипция генов Е6 и Е7 сохраняется, и они могут быть выявлены на этой стадии методом иммунофлюоресцентного анализа. В отличие от них, вирусный геном в интегрированной форме неспособен к полной репликации, следовательно, не выявляется при лабораторной диагностике. Транзитная форма (носительство вируса) часто встречается в клинической практике — это аногенитальный папилломатоз у подростков и лиц, не живущих половой жизнью, у беременных на фоне физиологической иммуносупрессии и т. д. При латентной форме инфекции в организме хозяина происходит размножение инфицированных ВПЧ эпителиальных клеток. Кроме того, при интеграции вирусной ДНК в клеточную, происходят мутации клеточной ДНК, вызывающие нестабильность генома. Активное размножение клона клеток с мутантной ДНК, содержащей интегрированную вирусную ДНК, приводит к росту опухоли [6, 14].

Известно около 100 типов вирусов, более 40 из них вызывают клинически манифестные поражения (преимущественно половых органов и аногенитальной области). Среди вирусов папил-

ломы человека различают типы высокого и низкого канцерогенного риска. В более чем 90% случаев инвазивного рака аногенитальной области обнаруживают ВПЧ высокого онкогенного риска, к которым относят типы 1, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58, 59 и 68. К ВПЧ с низким онкогенным риском относят типы 6, 11, 42–44.

При плоскоклеточном раке шейки матки чаще всего выделяют вирус 16 типа, а при аденокарциноме — 18 типа, при этом наибольшим канцерогенным потенциалом обладает все же вирус папилломы человека типа 16 [46].

Распространенность ПВИ в мире среди женщин в возрасте от 15 до 74 лет с отрицательными результатами цитологических мазков варьирует в зависимости от региона в пределах 5–40% [41]. Пик распространенности ВПЧ приходится на возраст от 17 до 25 лет, затем распространенность инфекции снижается и вновь повышается в возрасте 35–44 или 45–54 лет [8].

Эпидемиологический анализ демонстрирует различия в распространенности ПВИ в зависимости от возрастной группы и региона. Исследования 18498 сексуально активных женщин в возрасте 15–74 лет, проживающих в 15 регионах мира, расположенных на 4 континентах, обнаружили существенные отличия в преваляровании ВПЧ в различных возрастных популяциях. В некоторых регионах распространенность вируса папилломы человека достигает пика у женщин до 25 лет, после чего снижается, тогда как в других наиболее высокая инфицированность регистрируется в возрасте от 25 до 35 лет. В Чили, Колумбии, Мексике наблюдается второй пик распространенности вируса папилломы человека среди более старших возрастных групп. В Китае, Индии и Нигерии распространенность вируса папилломы человека остается высокой во всех возрастных группах [44].

ПВИ наиболее распространена среди сексуально активных подростков и женщин молодого возраста. В течение всей жизни 85% женщин инфицируются вирусом. Данные по частоте выявления ВПЧ высокого онкогенного риска в разных исследованиях различаются и зависят от чувствительности метода обнаружения вируса папилломы человека, применяемого в регионе исследуемой группы. Так, по данным отечественных авторов, ВПЧ обнаружен у 30,3% здорового населения Европейского региона нашей страны [2].

В Европе наиболее распространенным является ВПЧ 16 типа (61,6%) [23]. Многие зарубежные авторы подчеркивают риск возникновения рака шейки матки у женщин, относящихся к группам малообеспеченного населения, что связывается с отсутствием половой гигиены [20]. Однако в экономически развитых странах также

наблюдается рост заболеваемости женщин репродуктивного возраста. Одни авторы указывают на возраст до 45 лет, другие — на возрастной промежуток 45–50 лет и более, особенно среди много рожавших и рано начавших в половую жизнь [20]. Удельный вес обнаружения ВПЧ в группе женщин 20–29, 30–39, 40–49, 50–64 года составляет 33, 15, 9 и 6% соответственно [35].

В США распространенность ВПЧ среди населения составляет от 14 до 90%, при этом наиболее высокая заболеваемость отмечена среди сексуально активных женщин в возрасте до 25 лет. Так, в исследовании Manhart L. E. и соавт. [47] распространенность ПВИ в возрастной группе женщин от 18 до 25 лет составила 26,9%, по данным Dunne E. F. и соавт. [43], проводивших обследование женщин от 14 до 59 лет, наиболее высокая инфицированность ВПЧ была выявлена среди женщин 20–24 лет (48%).

Распространенность ПВИ в мире сопоставима с данными по РФ. Некоторыми авторами отмечена обратная корреляционная зависимость частоты встречаемости ПВИ от возраста женщин: наиболее высокие показатели инфицированности наблюдаются в возрастной группе 15–30 лет и составляют 45–81% [39]. Существуют данные о том, что ВПЧ обнаруживаются достоверно чаще в группе женщин в возрасте от 20 до 24 лет (64,3%), с увеличением возраста частота обнаружения ВПЧ уменьшается — в группе от 25 до 34 лет составляет 49,9%, а в группе от 35 до 44 лет — 38,8% [1]. Наиболее подвержена инфицированию ВПЧ возрастная группа 18–30 лет. Частота передачи вируса достигает 80% при однократном половом контакте, до 60% молодых людей приобретают ВПЧ в течение двух лет после начала половой жизни [28]. ПВИ наиболее распространена среди подростков 15–19 лет с кумулятивной частотой заболевания 17% в течение 1 года и 35,7% — в течение 3 лет с момента первого полового контакта. Пик распространенности ПВИ у женщин наблюдается в возрасте от 18 до 24 лет (25–40%), что в 2 раза выше, чем у женщин в возрасте старше 35 лет [31].

В нескольких современных эпидемиологических исследованиях изучена распространенность папилломавирусной инфекции в подростковой популяции. По данным Rosenfeld W. и соавт. [50], у подростков и молодых женщин в возрастной группе от 13 лет до 21 года частота инфицирования была равна 38,2%. Причем более юные пациентки 13–18 лет приблизительно в 2 раза чаще были инфицированы ВПЧ, чем пациентки в возрасте 19–21 года.

Распространенность ВПЧ среди женщин репродуктивного возраста может быть следующей: в группе от 16 до 30 лет — 63,3%, в группе

30 и старше лет — 25,6% [3]. Известно, что ВПЧ являются своего рода «маркером сексуальной активности», в возрасте до 30 лет папилломавирусная инфекция встречается достоверно чаще, чем в группе женщин старше 30 лет. Это обстоятельство может являться еще одним косвенным доводом против теории кумуляции и пожизненного носительства ВПЧ. В 40–50 лет выявляемость ВПЧ падает почти в 10 раз по сравнению с возрастной группой до 30 лет.

В Камчатском крае вирус папилломы человека чаще всего был обнаружен в группе женщин 15–25 лет (в 40%), в возрасте 26–40 лет — в 20%, а в группе женщин старше 41 — в 22% соответственно. Высокая частота обнаружения ВПЧ подтверждает необходимость введения возрастных ограничений при проведении скринингового тестирования на ВПЧ для увеличения специфичности тестирования и снижения числа женщин, вовлеченных в дальнейшие диагностические процедуры. В возрастных группах 26–41 год и старше в основном определялись моноварианты типов ВПЧ, а в возрастной группе до 25 лет чаще встречались два и более типов вируса. Наиболее частыми вариантами сочетаний были: 16 и 31, 16 и 33, 31 и 33 типы [22].

Распределение типов ВПЧ зависит от возраста [9]: типы ВПЧ низкого онкогенного риска распространены в возрастной группе 14–29 лет, а типы ВПЧ высокого онкогенного риска — в более зрелом возрасте — 30–45 лет. Повышенного внимания заслуживает контингент женщин в возрастном интервале 18–25 лет, у которых одновременно выявлялись типы высокого и низкого онкогенного риска, с одной стороны, и комбинация папилломавирусной инфекции с урогенитальной инфекцией (генитальный герпес, хламидиоз, гонорея), с другой. Именно наличие вышеперечисленных ассоциаций возбудителей у этих пациенток следует рассматривать как один из неблагоприятных прогностических признаков, увеличивающих вероятность трансформации ПВИ в диспластический процесс.

Результаты исследований, проведенных в г. Санкт-Петербурге, показали, что наиболее часто ВПЧ высокого онкогенного риска обнаруживаются у молодых женщин в возрасте 20–29 лет. Распространенность вирусов высокого онкогенного риска (16 типов суммарно) в 2011 году в этой возрастной группе составила 39,6 на 100 обследованных пациентов [18]. В возрасте 30–65 лет (средний возраст пациенток в данном исследовании составил $39,5 \pm 8,4$ лет) частота обнаружения ВПЧ высокого онкогенного риска у женщин с нормальными результатами цитологического исследования составила 13%. При этом в данной

группе обследованных женщин наиболее часто обнаруживался ВПЧ 16 типа (3,9%), на втором месте, по частоте выявления, оказался 31 тип (2,8%), на третьем — 52 тип (1,7%), затем — 33 тип (1,3%), а 18 тип обнаруживался лишь у 0,5% обследованных женщин [53].

Очень важно отметить, что у подростков и молодых женщин, по сравнению с женщинами более старшего возраста, спонтанная элиминация ВПЧ сочетается с частым регрессом имеющейся ВПЧ — ассоциированной патологии низкой степени выраженности. Так, при динамическом наблюдении группы молодых женщин с ПВИ персистенция ВПЧ через 1 год выявлена у 30%, а через 2 года всего у 9%, при этом клиническая регрессия ВПЧ-ассоциированных поражений произошла у 80% пациенток. Регрессия плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени происходит у 90% подростков, в то время как среди взрослых женщин — только у 50–80% [26].

Результаты обследования женщин более старшего возраста неоднозначны, а частота инфицирования составляет от 3,5 до 18,3%. Доказано, что наличие ВПЧ повышает риск развития диспластических процессов и у женщин старшего возраста, следовательно, они особенно нуждаются в ДНК-типировании. Поскольку регрессия заболевания у этих женщин наблюдается реже, чем у молодых, тактика их ведения должна быть более активной, с предпочтением лечения, а не наблюдения [29].

Интересны результаты анализа распространенности ВПЧ у женщин разных возрастных групп и наличия диспластических изменений шейки матки высокой степени. Высокая частота инфицированности ВПЧ отмечена у женщин 20–49 лет, у них чаще обнаруживали выраженные диспластические изменения в эпителии шейки матки. Несколько меньше инфицированы женщины в 16–19 лет, у них реже всего диагностирована выраженная дисплазия, у женщин старше 50 лет папилломавирусная инфекция отмечена реже, чем в других возрастных группах, но чаще, чем у женщин 16–19 лет, выявляются выраженные внутриэпителиальные изменения [34, 54].

Статистический анализ заболеваемости раком шейки матки в Северо-Западном Федеральном округе показал учащение регистрации этого заболевания в более молодых возрастных группах женского населения, существенный рост показателей заболеваемости среди женщин репродуктивного возраста, выявление случаев заболевания в возрасте 15–19 лет. При этом ВПЧ 16 типа среди больных раком шейки матки в Санкт-Петербурге выявляется в 68,3% случаев, ВПЧ 18 типа —

в 11,7% случаев, сочетание двух вирусов высокого онкогенного риска (ВПЧ 16 и 18 типов) — в 16,7% случаев [12, 13, 25].

Анализ частоты сочетания положительного ВПЧ-теста с патологией шейки матки у женщин различных возрастных групп показал, что в группе с отсутствием клеточной атипии — это женщины 20–30 лет — положительный результат ВПЧ-теста получен в 73,8% случаев, в возрасте 31–40 — в 14,3%, в возрасте 41–50 — в 3,6%. В группе с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями низкой степени тяжести сохранялась та же тенденция: в возрасте 20–30 лет ВПЧ-тест был положительным в 66,7%, в 31–40 лет — в 29,6%, в 41–50 лет — в 38,5% соответственно. При обследовании женщин с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями высокой степени тяжести в возрастной группе 31–40 лет ВПЧ-тест был позитивен чаще, чем в каждом втором случае (56,2%). В группах 20–30 лет и 50–60 лет частота ВПЧ-позитивного теста была одинаковой — 2,5%. В возрастной группе 41–50 лет — вирус папилломы человека выявлялся несколько чаще (18,7%). В группе женщин с инвазивным раком шейки матки пик выявления ВПЧ приходится на 41–50 лет — 29,2%, в возрастных группах 31–40 лет и 51–60 лет частота ВПЧ-позитивного теста составила 25%, в возрастной категории более 60 лет — 12,5% [3]. Согласно результатам проведенных исследований подтверждается тот факт, что инвазивный рак наиболее часто регистрируется в возрасте 49 лет [45]. Однако повышенного внимания заслуживает контингент женщин в возрасте 31–40 лет, так как в этой группе высока вероятность трансформации инфекционного процесса в диспластический, а после 40 лет ВПЧ обнаруживаются реже [42].

Наиболее распространенный путь передачи вируса папилломы человека — это прямой контакт с кожным покровом или слизистой оболочкой больного человека или вирусоносителя. Вирус сохраняет жизнеспособность в воде (бассейне, бане), а также передается при половых контактах. Папилломавирусы, инфицирующие кожу и слизистые оболочки аногенитального тракта, являются одной из самых распространенных сексуально-трансмиссивных инфекций, с которыми человек встречается в первые годы сексуальной активности. Пик инфицированности ВПЧ во всем мире наблюдается в возрасте от 17 до 25 лет, затем распространенность инфекции снижается и вновь повышается в возрасте 30–44 или 45–54 лет [8].

Существует целый ряд факторов риска инфицирования ВПЧ: ранее начало половой жизни; большое количество половых партнеров; наличие половых партнеров, имевших контакты с жен-

щиной с инвазивной формой рака шейки матки; другие инфекции, передающиеся половым путем (хламидиоз, гонорея, генитальный герпес, ВИЧ-инфекция); курение; длительный (более 5 лет) прием комбинированных оральных контрацептивов; молодой возраст; беременность; изменения иммунного статуса вследствие авитаминоза, избыточной инсоляции, атопического дерматита; терапия сопутствующей патологии (онкологические заболевания, состояния после трансплантации органов) цитостатиками [17]. В 1989 г. доказана вертикальная передача вируса, что подтверждают сообщения об обнаружении вируса папилломы человека в амниотической жидкости беременных и у детей, рожденных от матерей-носителей ВПЧ. Тем не менее все проведенные статистические исследования однозначно указывают на то, что единственным путем приобретения онкогенных типов ВПЧ, поражающих гениталии, является половой путь [52].

Папилломавирусная инфекция характеризуется длительным инкубационным периодом (от нескольких недель до нескольких лет) и многообразием клинических проявлений. Известно, что вирус может в течение длительного времени персистировать в неактивном состоянии, не вызывая клинической симптоматики. В 70% случаев персистирующая папилломавирусная инфекция заканчивается спонтанным выздоровлением в течение 1 года, а в 90% случаев — в течение 2 лет, но в условиях снижения защитных сил организма вирус начинает размножаться в ядрах, вызывая пролиферацию эпителиальной ткани, и проникает в другие клетки [40].

Длительная персистенция высокоонкогенных типов (более 2 лет) является наиболее опасным фактором прогрессии предрака шейки матки [51]. При обследовании молодых женщин с папилломавирусной инфекцией персистенция ВПЧ через 1 год выявлялась у 30%, через 2 года у 9%, в то время как у женщин старшего возраста — у 50% [51]. При персистенции ВПЧ 16 типа риск развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) составляет 40–50%, при персистенции ВПЧ 31, 58, 82–20–30%, ВПЧ 18, 33, 35, 51, 52 типов — 10–20%. Вероятно, это связано с тем, что при длительной персистенции ВПЧ, как и в случае с другими хроническими заболеваниями, закономерно развиваются иммунодефицитные состояния, которые рассматриваются как вторичные иммунодефициты, обусловленные недостаточностью различных звеньев иммунной системы.

Папилломавирусная инфекция может протекать с длительным латентным периодом, когда отсутствуют цитологические, кольпоскопиче-

ские признаки и манифестные проявления заболевания, а вирус папилломы выявляется только молекулярно-генетическими методами исследования [16]. Именно эта форма инфекции имеет важное эпидемиологическое значение, так как, не зная о своем заболевании, инфицированные люди вступают в незащищенные половые контакты и способствуют распространению инфекции. Установлены факторы риска развития персистирующей формы ПВИ: отягощенная наследственность по онкологическим заболеваниям различной локализации, воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе, манифестные проявления папилломавирусной инфекции в виде остроконечных кондилом, признаки хронического эндоцервицита, сочетание с другими инфекциями, передаваемыми половым путем, с преобладанием вирус-вирусных ассоциаций (вирус простого герпеса I типа, вирус иммунодефицита человека, уrogenитальный хламидиоз); экспрессия онкогена E7 ВПЧ (диагностический критерий потенциального неопластического риска), инфицирование несколькими типами ВПЧ высокого онкогенного риска; увеличение секреторного sIgA в вагинальном секрете; выраженная интенсивность локального интерфероногенеза в цервикальном секрете [7].

Методы диагностики вирусного поражения шейки матки можно разделить на классические (цитологический метод, кольпоскопия, гистологическое исследование биоптатов) и альтернативные (молекулярно-генетические, иммуноцитологические и иммуногистохимические).

Основным диагностическим критерием ПВИ при цитологическом исследовании является наличие клеток со значительной светлой зоной вокруг ядра — койлоцитов, а также клеток с мультиформными ядрами. Часто при ПВИ диагностируется койлоцитоз, гиперкератоз и пролиферация цилиндрического эпителия, реже — дискератоз, паракератоз. При субклинической форме ПВИ наблюдаются явления акантоза, гиперплазии эпителиоцитов базального и парабазального слоев эпителия, паракератоз [11]. Цитологический метод диагностики (цервикальный скрининг) в США, Европе, Австралии последние 40–50 лет позволил снизить заболеваемость раком шейки матки на 80–90%. К недостаткам данного метода можно отнести большое число ложноотрицательных результатов. С целью повышения чувствительности цитологического метода и улучшения качества образцов для цитологического исследования в последнее время в клинической практике все большее распространение получил метод жидкостной цитологии (liquid-based cytology). Важной технологической особенностью этого

метода, улучшающей результативность исследования, является то, что полученный материал помещается в специальный раствор, затем с помощью центрифугирования выделяется тонкий слой суспензии клеток, который и наносится на предметное стекло для исследования. Такой способ изготовления мазков обеспечивает сохранность клеточного материала, позволяет уменьшить частоту артефактов, связанных с высушиванием образцов, «загрязнением» проб слизью, воспалительными элементами, эритроцитами. При этом весь материал сохраняет свои морфологические и иммуноцитохимические свойства [4].

При кольпоскопическом исследовании клинические проявления ПВИ характеризуются неправильной формы образованиями с капиллярной сетью на поверхности. Основным диагностическим критерием ПВИ служит выявление капилляров на их поверхности после обработки слизистой оболочки 3%-м раствором уксусной кислоты. Как варианты кольпоскопической картины выделяются следующие признаки: атипичная зона превращения, множественные йоднегативные участки в сочетании с дискератозом. Для субклинической формы характерно наличие ацетобелого эпителия неправильной формы на поверхности слизистой оболочки, мозаичных изменений, пунктации, которые визуализируются после пробы с 3%-м раствором уксусной кислоты. Определенное значение в кольпоскопической диагностике ПВИ имеет четкость границ йоднегативного эпителия. Однако кольпоскопия как субъективный метод, информативность которого зависит от квалификации врача и качества оборудования, является лишь способом повышения точности прицельной биопсии.

Гистологический метод является золотым стандартом диагностики поражений шейки матки. Однако высокая стоимость, инвазивность, невозможность частого применения, не всегда точный прицельный забор ткани для исследования ограничивают его применение. Гистологический метод нельзя отнести к скринингу, он используется на этапе окончательной постановки диагноза.

Портативная диагностическая система TruScreen (Polartech, Австралия) — это оптоэлектронный диагностический метод детекции интраэпителиальных поражений шейки матки в режиме реального времени. Система с помощью диагностического зонда оценивает способность цервикальной ткани к отражению и рефракции инфракрасного и видимого светового спектра параллельно с измерением ее электрических свойств, после чего выделяет наиболее измененные параметры цервикальной ткани, сравнивает их с экспертной базой данных результатов гисто-

логического исследования более 2000 пациентов и выдает заключение о наличии или отсутствии цервикального интраэпителиального поражения. Технология TruScreen обеспечивает чувствительность, сопоставимую с высококачественным жидкостным цитологическим исследованием, что позволяет рассматривать TruScreen в качестве самостоятельного метода диагностики цервикальной интраэпителиальной неоплазии у молодых женщин, а также в качестве дополнительного к цитологическому исследованию теста у пациенток старше 35 лет [21].

Для выявления вируса папилломы человека используются молекулярно-биологические методы, позволяющие обнаружить ДНК вируса (метод полимеразной цепной реакции — ПЦР). Только при применении метода ПЦР, можно получить объективную информацию о наличии вируса и типировать его. Этот метод с типоспецифическими праймерами позволяет выявить ДНК вируса в геноме клеток опухолей шейки матки практически в 100% случаев. Но в виду возможной амплификации слишком малых количеств ДНК вируса возможны ложноположительные результаты. Помимо этого, 70% вирусносительства разрешается спонтанно, что ставит под сомнение значимость данного метода для клинической практики.

С целью повышения специфичности ВПЧ-теста предложены количественные методы определения ДНК ВПЧ с введением порога клинической значимости вирусной нагрузки для прогнозирования риска развития неоплазии. В настоящее время существуют две основные методики выявления ВПЧ: Digene-тест (мировой стандарт ДНК-диагностики ПВИ) и ПЦР в реальном времени. *Digene-тест* — первый ВПЧ-тест, одобренный FDA (Федеральное управление США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарств) в 2003 году, а затем, после широкомасштабных исследований, рекомендованный для скрининга во многих странах мира. В настоящее время Digene-тест одобрен Федеральной службой РФ по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (ФНСЗСР). Основан данный метод на гибридизации ДНК ВПЧ со специфическими РНК-зондами с последующим «захватом» и выявлением ДНК-РНК гибридов с помощью моноклональных антител. Digene-тест позволяет выявить 13 генотипов ВПЧ высокого онкогенного риска и 5 типов ВПЧ низкого онкогенного риска. Результаты Digene-теста представляются в качественном виде («положительный» или «отрицательный»), при этом типирование вируса не предусмотрено. Отрицательный результат Digene-теста может свидетельствовать как об от-

сутствии ВПЧ высокого риска, так и наличии вируса в низком, клинически мало значимом количестве. Положительный результат Digene-ВПЧ-теста свидетельствует о наличии ВПЧ высокого онкогенного риска в клинически значимом количестве. Высокая стоимость Digene-тест-систем затрудняет его широкое внедрение в программы скрининговых исследований в России.

В настоящее время в нашей стране наиболее распространенным методом выявления, а также типирования ВПЧ и определения вирусной нагрузки является метод *ПЦР в реальном времени* (*ПЦР — real-time*) [26]. Данный метод позволяет выявить и дифференцировать истинное количество вируса, как клинически значимое, так и повышенное и мало значимое, что немаловажно для мониторинга течения ПВИ (например, после хирургического лечения). Показано, что количество вируса менее $1,0 \times 10^3$ геном-эквивалентов на 10^5 клеток при стандартном получении материала цервикальной щеткой является клинически мало значимой и практически не может сочетаться с тяжелой дисплазией, а также характеризуется почти 100% спонтанной регрессией заболевания [15, 55]. Количество вируса от $1,0 \times 10^3$ до $1,0 \times 10^5$ геном-эквивалентов на 10^5 клеток считается порогом клинической значимости. Выявление высокоонкогенных типов ВПЧ в количестве более $1,0 \times 10^5$ геном-эквивалентов на 10^5 клеток отражает наличие или большую вероятность развития и прогрессии дисплазии (например, у каждой пятой женщины данной группы вероятно развитие CIN III в течение 3 лет). Наконец, уменьшение количества вируса в десять раз в течение 6 месяцев считается динамическим маркером транзитной инфекции [55].

Эпидемиологическим может считаться исследование, проведенное в Нижнем Новгороде, в котором обследовано 1336 женщин, из них вирус папилломы был обнаружен у 1128 человек. Среди них была проведена оценка значимости определения количества вируса в различных возрастных группах — всего 555 пациенток. Было показано, что клинически мало значимое количество вируса чаще встречается у представителей старшего возраста (более 51 года), она зарегистрирована у 53,8% пациентов. Напротив, наибольшее число пациентов с повышенным количеством вируса (25%) — в возрастной группе до 20 лет. У людей младше 20 лет ВПЧ не был выявлен. Анализ распространенности вирусной нагрузки в других возрастных группах показал, что с возрастом наблюдается тенденция к снижению частоты встречаемости повышенной вирусной нагрузки, но возрастает частота выявления клинически мало значимых концентраций вируса [3].

Несмотря на различия в дизайне исследований, в обследуемых популяциях, в показателях распространенности ПВИ, а также в используемых методах детекции ВПЧ и CIN, анализ полученных данных позволил сделать следующие выводы [42]:

- чувствительность тестирования на ВПЧ (88–98%) превышает чувствительность цитологического исследования (51–86%);
- специфичность тестирования на ВПЧ (83–94%) уступает специфичности цитологического метода (92–99%);
- чувствительность и прогностическая значимость отрицательного теста на ВПЧ в сочетании с отрицательным результатом цитологического теста приближаются к 100% [4].

Еще одним способом повышения специфичности ВПЧ-теста является выявление полно-размерной мРНК генов E6 и E7 ВПЧ, присутствие которой в клиническом материале, как полагают, ассоциировано с повышенным риском неопластической прогрессии используется технология амплификации нуклеиновых кислот NASBA (NUCLEIC ACID SEQUENCE-BASED AMPLIFICATION) в тесте PreTest HPV-Proof (NorChip). Тест основан на амплификации РНК и предназначен для выявления мРНК пяти онкогенных типов HPV (16, 18, 31, 33 и 45) [37, 38].

В настоящее время исследуются маркеры пролиферации, которые могут помочь снизить частоту ложноположительных и ложноотрицательных результатов традиционных методов диагностики рака шейки матки. Маркер p16^{ink4a} представляет собой маркер цервикального дискариоза, используемый для оценки состояния клетки-хозяина. В пораженных клетках избыточная экспрессия p16^{ink4a} легко выявляется посредством иммуноцитохимического окрашивания. Доказана высокая чувствительность (95%) и специфичность (96%) данного метода при тяжелой дисплазии и раке шейки матки. Этот показатель достоверно информативнее данных о присутствии или отсутствии генетического материала ВПЧ в мазках с ASCUS [48, 49]. Таким образом, гиперэкспрессия p16^{ink4a} в дисплазиях и карциномах шейки матки может служить индикатором ВПЧ-индуцированного канцерогенеза. Иммуноцитохимический тест на p16^{ink4a} является дополнительным информативным тестом для ранней диагностики рака шейки матки.

Исследование общей инфицированности вирусом папилломы высокого онкогенного риска среди женщин разных возрастных групп дает возможность прогнозирования трансформации эпителия шейки матки, выделения группы риска развития злокачественного процесса. Более полные

эпидемиологические исследования по изучению распространенности ПВИ позволят выделить преобладающие типы вируса и могут служить основой для создания экономически адекватных программ по профилактике и лечению рака шейки матки. Прогностическая оценка и построение математико-статистических моделей, описывающих динамику демографических и эпидемиологических показателей, на основе использования регрессионного анализа и многолетних данных о заболеваемости раком шейки матки в Санкт-Петербурге показали тенденцию к росту заболеваемости до 2020 года во всех возрастных группах женского населения, если не будут предприняты кардинальные меры по профилактике заболевания. Для оценки социальной значимости проблемы в регионе важной составляющей является подсчет экономического ущерба от заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека. Разработка методических подходов к расчету экономического ущерба от хронических заболеваний является одной из актуальных задач здравоохранения, необходима для обоснования разработки и реализации региональных программ вакцинопрофилактики папилломавирусной инфекции. Проведенные расчеты по разработанному творческим коллективом алгоритму показали, что в Санкт-Петербурге ежегодно ущерб от заболеваний, обусловленных вирусом папилломы человека, почти в 3 раза превышает расходы на вакцинацию когорты девочек в возрасте 12–13 лет [19].

В систему скрининга папилломавирусной инфекции должны быть включены следующие контингенты: все сексуально активные лица женского и мужского пола в возрасте от 18 до 65 лет (по показаниям могут быть обследованы подростки 15–17 лет); больные ИППП, венерическими и воспалительными заболеваниями нижних отделов мочеполового тракта; больные гинекологического профиля; больные урологического профиля; больные с онкогинекологической патологией.

Создание базы данных и мониторинг групп высокого риска развития вирус-ассоциированного рака, позволит выявлять больных на ранних стадиях заболевания и способствовать успешному их лечению и профилактике. Организация скрининга на наличие ВПЧ и введение государственной регистрации папилломавирусной инфекции — это начальный этап для проведения целенаправленных противоэпидемических мероприятий, развития единой системы эпидемиологического надзора и профилактики ПВИ и ассоциированных с ней неоплазий [17].

Мониторинг распространенности генотипов ВПЧ среди инфицированных и заболевших пациентов проводится во многих странах. ВПЧ-тест

используется в программах цервикального скрининга в США, Великобритании. Во многих странах Европейского союза ВПЧ-тест применяется в случае неоднозначных результатов цитологического анализа и для наблюдения после лечения. Кроме того, во многих странах пилотные испытания ВПЧ-теста в первичном скрининге показали его высокую чувствительность в выявлении предраковой патологии по сравнению с традиционным цитологическим скринингом [29].

Высокая распространенность урогенитальной папилломавирусной инфекции, заболеваемость которой достигла эпидемиологического уровня, доказанный риск ее участия в развитии доброкачественных и злокачественных новообразований половых органов, гетерогенность ВПЧ, полиорганность вызываемой им патологии представляют серьезную медико-социальную проблему. Отмечено существование региональных отличий по частоте встречаемости различных по канцерогенному потенциалу генотипов ВПЧ. Анализ данных по России показал, что к 19-летнему возрасту (к окончанию подросткового периода) 81,7% подростков оказывается сексуально активными и многие из них инфицируются в первые годы после коитального дебюта.

Социально-экономические последствия ПВИ и ассоциированных с ВПЧ заболеваний чрезвычайно велики ввиду их высокой распространенности. Доказано, что ВПЧ-трансмиссия может случиться уже при первом половом контакте, а пик заболеваемости наблюдается в пределах 5–10 лет после сексуального дебюта (в возрасте 15–25 лет). Принимая во внимание этот факт и тот, что вакцина против вируса папилломы человека профилактическая и эффективна, если введена до воздействия вируса, ясно, что лучшая стратегия — это вакцинация подростков и молодых женщин.

Основой первичной профилактики ПВИ является вакцинация, которая предназначена помочь иммунной системе распознать и элиминировать ВПЧ на стадии контакта с возбудителем, предотвращая развитие клинических симптомов. Обе профилактические вакцины против вируса папилломы человека («Гардасил» (MSD) и «Церварикс» (GlaxoSmithKline)), доступные в настоящее время, имеют хорошие показатели по безопасности, иммуногенности (по меньшей мере в течение 6 лет) и эффективности в предотвращении более 90% внутриэпителиальных цервикальных поражений низкой степени и 100% поражений высокой степени [5, 13, 27]. Для достижения максимальной эффективности вакцинация должна быть проведена до начала половой жизни. По этой причине она рекомендуется девочкам в возрасте 11–14 лет.

Вакцина против наиболее важных типов ВПЧ может существенно уменьшить распространенность ВПЧ-ассоциированных заболеваний. На сегодняшний день вакцинация против ВПЧ — это уникальная возможность провести как первичную профилактику, так и снизить носительство и персистенцию вируса папилломы человека. Опыт индустриальных и развивающихся стран показал, что вакцинопрофилактика рака шейки матки — экономически выгодна обществу. В настоящее время 44 страны мира ввели вакцинацию против рака шейки матки в программы профилактических прививок, а 3 страны (Австралия, США, Канада) с 2012 года вакцинируют и мальчиков.

Выявленное широкое распространение ПВИ у женщин свидетельствует о необходимости разработки и внедрения алгоритмов обследования и тактики ведения пациенток различных возрастных групп с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки.

Литература

1. *Абрамовских О. С., Лентяева О. И.* Возрастные аспекты папилломавирусной инфекции у женщин репродуктивного возраста Челябинской области. Вестник ЮУрГУ. — 2011. — Т. 20. — С. 131–134.
2. *Александрова Ю. Н., Лыцев А. А., Сафронникова Н. Р.* Папилломавирусная инфекция у здоровых женщин Санкт-Петербурга. Вопросы онкологии. — 2000. — Т. 2. — С. 175–179.
3. *Андосова Л. Д., Качалина О. В., Куделькина С. Ю., Гонова Е. С.* Генодиагностика папилломавирусной инфекции у женщин с различной патологией репродуктивной сферы. Медицинский альманах. — 2012. — Т. 2(12). — Т. 71–73.
4. *Андосова Л. Д., Конторшикова К. Н., Качалина О. В.* Методы ранней диагностики и новые скрининговые технологии при заболеваниях шейки матки. Медицинский альманах. — 2011. — Т. 6(19). — С. 98–102.
5. *Бадалова Л. А., Роговская С. И.* Клиническая и экономическая оценка методов профилактики вирусных поражений шейки матки. Проблемы женского здоровья. — 2011. — Т. 6(2). — С. 57.
6. *Долгополова И. А.* Папилломавирусная инфекция — клиника, диагностика, лечение. Педиатрическая фармакология. — 2007. — Т. 4(1). — С. 56–61.
7. *Евстигнеева Н. П., Кузнецова Ю. Н.* Современные аспекты эпидемиологии и диагностики латентной папилломавирусной инфекции уrogenитального тракта. Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. — 2009. — Т. 3. — С. 81–88.
8. *Касихина Е. И.* Папилломавирусная инфекция сегодня: клиническое разнообразие, лечение и профилактика. Лечащий врач. — 2011. — Т. 10. — С. 6–8.
9. *Катаханова О. А.* Роль ВПЧ в генезе неопластических процессов шейки матки. Оптимизация лечебной тактики. Врач. — 2009. — Т. 3. — С. 23–26.
10. *Кизей И. Н., Наумчик Г. А., Серeda Н. Б.* Современные представления об этиопатогенезе папилломавирусной инфекции. Тихоокеанский медицинский журнал. — 2010. — Т. 3. — С. 10–15.
11. *Кисина В. И., Кубанов А. А.* Патологические процессы слизистой оболочки шейки матки, ассоциированные вирусом папилломы человека. Вестник дерматологии и венерологии. — 2005. — Т. 4. — С. 29–32.
12. *Козаченко В. П.* Диагностика и лечение эпителиальных дисплазий и преинвазивной карциномы шейки матки. В кн.: Прилепская В. Н. ред. Заболевание шейки матки, влагалища и вульвы. М.: МЕДпресс. — 2000. — С. 139–152.
13. *Козаченко В. П., Чкадуа Г. З., Жорданина К. И., Паяниди Ю. Г.* Иммунопрофилактика рака шейки матки. Опухоли женской репродуктивной системы. — 2009. — Т. 1–2. — С. 112–115.
14. *Ключарева С. В., Ядыкин А. А., Киселев В. И.* Проблемы лечения папилломавирусной инфекции, пути их решения. Клиническая дерматология и венерология. — 2010. — Т. 5. — С. 38–47.
15. *Кувeда Д. А., Шипулина О. Ю., Минкина Г. Н.* и др. Количественный подход в диагностике генитальной папилломавирусной инфекции. В кн.: Генодиагностика инфекционных болезней: сборник трудов 6-й Всероссийской научно-практической конференции. М. — 2007. — Т. III. — С. 120–122.
16. *Кузнецова Ю. Н.* Латентная папилломавирусная инфекция уrogenитального тракта женщин, обусловленная ВПЧ 16 и 18 типов. Варианты течения, тактика ведения. Автореф. дис... канд. мед. наук. Екатеринбург. — 2003.
17. *Логунов О. В., Брико Н. И., Алешкин В. А., Борисенко В. В., Константинова Д. С.* Клинико-эпидемиологическая характеристика папилломавирусной инфекции. Журнал эпидемиологии и инфекционные болезни. — 2008. — Т. 4. — С. 50–53.
18. *Лялина Л. В., Игнатьева М. Е., Нарвская О. В.* с соавт. Распространенность вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска в Республике Саха (Якутия), Санкт-Петербурге и Республике Карелия. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2012. — Т. 5(87). — С. 68–71.
19. *Лялина Л. В., Касаткин Е. В.* Папилломавирусная инфекция и рак. В кн.: Современное состояние и перспективы развития интегрированной системы надзора и профилактики в России: материалы и методы II симпозиума с международным участием. СПб. — 2011. — С. 7.
20. *Миллер А. Б.* Программы скрининга на рак шейки матки. Женева: ВОЗ. — 1994.
21. *Минкина Г. Н., Храмова О. К., Фириченко С. В.* Клиническая эффективность оптикоэлектронной технологии TruScreen в диагностике цервикальной интраэпителиальной неоплазии. Вестник Российского государственного медицинского университета. — 2011. — Т. 4. — С. 37–42.
22. *Мишина С. В., Яцук И. Г., Меджидова Х. М.* Анализ частоты выявления генотипов вируса папилломы человека у женщин, проживающих в Камчатском крае. Здоровье. Медицинская экология. Наука. — 2012. — Т. 1–2 (47–48). — С. 233–235.

23. Назарова Н. М., Бестаева Н. В., Прилепская В. Н., Трофимов Д. Ю., Костава М. Н. Новые направления и дискуссионные вопросы диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. *Акушерство и гинекология*. — 2012. — Т. 5. — С. 10–15.
24. Нарвская О. В. Вирус папилломы человека. Эпидемиология, лабораторная диагностика и профилактика папилломавирусной инфекции. *Инфекция и иммунитет*. — 2011. — Т. 1(1). — С. 15–22.
25. Новикова Е. Г., Чисов В. И., Чулкова О. В. и др. Органосохраняющее лечение в онкогинекологии. М.: ВИДАР-М. — 2000.
26. Прилепская В. Н. ред. Патология шейки матки и генитальные. *Инфекции*. М.: МЕДпресс-информ. — 2008.
27. Прилепская В. Н., Сухих Г. Т. ред. Профилактика рака шейки матки: руководство для врачей 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ. — 2012.
28. Роговская С. И., Михеева И. В., Шипулина О. Ю., Минкина Г. Н., Подзолкова Н. М., Радзинский В. Е., Шипулин Г. А. Распространенность папилломавирусной инфекции в России. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2012. — Т. 1. — С. 25–34.
29. Роговская С. И. Папилломавирусная инфекция и рак: учебно-методическое пособие. М.; 2008.
30. Трушина О. И., Новикова Е. Г. Роль папилломавирусной инфекции в генезе рака шейки матки. *Российский онкологический журнал*. — 2005. — Т. 1. — С. 45–51.
31. Уварова Е. В. Проблемы и последствия папилломавирусной инфекции у девочек. В кн.: *Материалы VIII конгресса детских инфекционистов*. М.; 2009.
32. Уразова Л. Н., Видяева И. Г. Рак шейки матки и вирусы папилломы: этиопатогенитические аспекты. *Сибирский онкологический журнал*. — 2009. — Т. 1(31). — С. 64–70.
33. Уразова Л. Н., Видяева И. Г., Писарева Л. Ф. с соавт. Анализ распространенности вирусов папилломы человека высокого онкогенного риска среди женщин репродуктивного возраста, проживающих в республике Тыва. В кн.: *Папилломавирусная инфекция и злокачественные новообразования. Интегрированная система надзора и профилактики: материалы международного симпозиума*. СПб.; 2009. — С. 37–39.
34. Цидаева И. Г., Шабалова И. П., Сурьянен С. с соавт. Папилломавирусная инфекция у женщин в различные возрастные периоды: цитологическое и молекулярно-биологическое исследование материала из шейки матки. *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2001. — Т. 9. — С. 32.
35. Чимитдоржаева Т. Н., Перинов А. П., Хойкова О. Ч. Заболеваемость раком шейки матки и первый опыт изучения распространенности инфекции в Республике Бурятия. *Бюллетень ВШЦ СО РАМН*. — 2009. — Т. 3. — С. 127–30.
36. Чисов В. И., Старинский Е. С., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2003 г. М.; 2005.
37. Шипицына Е. В., Будиловская О. В., Савичева А. М. Метод амплификации нуклеиновых кислот NASBA (NUCLEIC ACID SEQUENCE-BASED AMPLIFICATION) и возможности его применения в акушерско-гинекологической практике. *Журнал акушерства и женских болезней*. — 2005. — Т. LIV(2). — С. 83–88.
38. Шипицына Е. В., Золотоверхая Е. А., Юшманова Е. С., Савичева А. М. Диагностика папилломавирусной инфекции в скрининге рака шейки матки. *Журнал акушерства и женских болезней*. — 2007. — LVI (спецвып.). — С. 72–75.
39. Шперлинг Н. В., Венгеровский А. И., Пресидская О. А., Шперлинг И. А. Опыт применения индинола при рецидивирующей папилломавирусной инфекции гениталий. *Клиническая дерматология и венерология*. — 2009. — Т. 2. — С. 32–36.
40. Anttila A., Ronco G., Clifford G. et al. Cervical cancer screening programmes and policies in 18 European countries. *Br. J. Cancer*. — 2004. — Vol. 91(5). — P. 935–941.
41. Bosh F. X. Human papillomavirus: science and technologies for the elimination of cervical cancer. *Expert Opin Pharmacother*. — 2011. — Vol. 12(14). — P. 2189–2204.
42. Dalstein V. Human papillomavirus testing for primary cervical screening. Basel: Karger. — 2006.
43. Dunne E. F., Unger E. R., Stenberg M. et al. Prevalence of HPV infection among females in the US; National health and nutrition examination survey (NHANES), 2003–2004. *JAMA*. — 2007. — Vol. 297. — P. 813–819.
44. Franceschi S., Herrero R., Clifford G. M. et al. Variations in the age — specific curves of human papillomavirus prevalence in women worldwide. *Int. J. Cancer*. — 2006. — Vol. 119. — P. 2677–2684.
45. Molijn A., Kleter B., Quint W., van Doorn L. J. Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections. *J. Clin. Virol*. — 2005. — Vol. 32(suppl. 1). — P. 43–51.
46. Moscicki A. B., Schiffman M., Kjaer S., Villa L. L. Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine*. — 2006. — Vol. 24(suppl 3). — S3/42–51.
47. Manhart L. E., Holmes K. K., Koutsky L. A. et al. Human papillomavirus infection among sexually active young women in the United States: implications for developing a vaccination strategy. *Transm. Dis*. — 2006. — Vol. 33. — P. 52–58.
48. Nieh S., Chen S. F., Chu T. Y., Lai H. C., Fu E. Expression of p16 INK4A in Papanicolaou smears containing atypical squamous cells of undetermined significance from the uterine cervix. *Gynecol. Oncology*. — 2003. — Vol. 91(1). — P. 201–208.
49. Nieh S., Chen S. F., Chu T. Y. et al. Is p16 (INK4A) expression more useful than human papillomavirus test to determine the outcome of atypical squamous cells of undetermined significance-categorized Pap smear? A comparative analysis using abnormal cervical smears with follow-up biopsies. *Gynecol. Oncol*. — 2005. — Vol. 97(1). — P. 35–40.
50. Rosenfeld W., Vermund S. H. et al. High prevalence rate of human papillomavirus infection and association with abnormal Papanicolaou smears in sexually active adolescents. *AJDS*. — 2001. — Vol. 143. — P. 1443–1447.
51. Saslow D., Runowicz C. D., Solomon D. et al. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Journal Clin*. — 2002. — Vol. 52. — P. 342–362.

52. *Sedlacek T. V., Lindhein S.* et al. Mechanism for HPV transmission at birth. *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1989. — Vol. 161. — P. 55–59.
53. *Shipitsyna E., Zolotoverkhaya E., Kuevda D.* et al. Prevalence of high-risk human papillomavirus types and cervical squamous intraepithelial lesions in women over 30 years of age in St. Petersburg, Russia. *Cancer Epidemiol.* — 2011. — Vol. 35. — P. 160–164.
54. *Tjalma W. A., Fiander A., Reich O.* et al. Differences in human papillomavirus type distribution in high-grade cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer in Europe. *Int. J. Cancer.* — 2013. — Vol. 132(4). — P. 854–867.
55. *Wright T., Cox T., Massad S.* et al. 2001 Consensus Guidelines for the Management of Women with cervical intraepithelial neoplasia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2003. — Vol. 189. — P. 295–304.

Статья представлена А. М. Савичевой,
ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

MODERN CONCEPTS OF EPIDEMIOLOGY HPV-INFECTION

Semenova K. E., Khachatryan A. R.

■ **Summary:** Human papillomavirus (HPV) is widespread sexually transmitted infection, which is defined by high risk of contagion and high cancer potential. HPV extension depends on patients age, residence, opportunities of diagnostics, etc. There are general methods of HPV-diagnostics such as HPV DNA testing, cytological, histological methods, which are not always useful in detection of transitory and persistent HPV-infection forms. Nowadays, there is acute need to develop new diagnostic and prognostic methods, treatment strategies for patients from various age groups, having different infection forms.

■ **Key words:** Human papillomavirus (HPV); epidemiology; methods of HPV-diagnostics.

■ Адреса авторов для переписки

Семенова Ксения Евгеньевна — врач акушер-гинеколог. ГБУЗ ГП № 17 женская консультация № 9. Россия. 195027, Санкт-Петербург, Большеохтинский пр., 33-3. **E-mail:** semenovak1981@mail.ru.

Хачатурян Арминэ Робертовна — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии. ГБОУ Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6/8. **E-mail:** armine2709@rambler.ru.

Semenova Kseniya Yevgenyevna — obstetrician-gynecologist. Female Counselling center 9. 195027, St. Petersburg, Bolsheokhtinskiy prospect, 33-3, Russia. **E-mail:** semenovak1981@mail.ru.

Khachatryan Armine Robertovna — associate professor of the chair of Obstetrics and Gynecology. I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University. 197022, St. Petersburg, L. Tolstoy St., 6/8, Russia. **E-mail:** armine2709@rambler.ru.