

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ВОЕННОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С.М. КИРОВА»
МИНИСТЕРСТВА ОБОРОНЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

АЛИЕВА

Маира Таяровна

**ПРОФИЛАКТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С
ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ
ЖЕНСКОГО ПОЛА МИНИСТЕРСТВА ОБОРОНЫ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
кандидат медицинских наук
Шмидт Андрей Александрович

Санкт-Петербург

2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, СОЦИАЛЬНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ ЖЕНСКОГО ПОЛА (обзор литературы)	21
1.1. Эпидемиология папилломавирусной инфекции и ее роль в этиологии цервикальной интраэпителиальной неоплазии.....	21
1.2. Факторы риска развития папилломавирусной инфекции у военнослужащих женского пола	27
1.3. Особенности состояния здоровья военнослужащих женского пола	31
1.3.1. Структура гинекологической заболеваемости в Вооруженных силах Российской Федерации.....	31
1.3.2. Распространенность инфекций, передаваемых половым путем и ВПЧ-ассоциированных заболеваний у военнослужащих	33
1.4. Профилактика папилломавирусной инфекции и ВПЧ-ассоциированных заболеваний.....	36
1.4.1. Первичная профилактика папилломавирусной инфекции	37
1.4.2. Вторичная профилактика ВПЧ-ассоциированных заболеваний.....	40
1.5. Заключение	42
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП ...	43
2.1. Характеристика клинических наблюдений	43
2.2. Статистическая обработка полученных данных.....	51
ГЛАВА 3. АНАЛИЗ ИНФИЦИРОВАННОСТИ ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА КУРСАНТОВ ЖЕНСКОГО ПОЛА САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО ГАРНИЗОНА	54

3.1. Инфицированность вирусом папилломы человека у сексуально-активных женщин на момент поступления на военную службу.....	54
3.1.1. Особенности течения папилломавирусной инфекции у военнослужащих женского пола, начавших половую жизнь после поступления на военную службу	60
3.2. Влияние сопутствующих заболеваний на частоту инфицирования папилломавирусной инфекцией	63
3.3. Анализ частоты смешанного инфицирования вирусом папилломы человека и иными видами инфекций, передаваемых половым путем.....	66
ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ РАЗВИТИЯ ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО ГАРНИЗОНА	68
4.1. Результаты цитологического исследования у военнослужащих женского пола	69
4.2. Результаты кольпоскопического исследования у военнослужащих женского пола	74
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕЛЯЦИОННОГО И ФАКТОРНОГО АНАЛИЗА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ И ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ПО ДАННЫМ КОМПЛЕКСНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ-ЖЕНЩИН.....	79
5.1. Внедрение профилактических мероприятий на основании данных настоящего исследования в программу диспансерного наблюдения военнослужащих женского пола ВС РФ	79
5.2. Определение степени риска инфицирования и прогрессирования ВПЧ у военнослужащих женского пола в зависимости от факторов военной службы.....	84
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	90
ВЫВОДЫ	101

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	102
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	103
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	105

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Вирус папилломы человека (ВПЧ) в настоящее время относится к числу наиболее распространенных заболеваний, передаваемых половым путем, и является основным фактором канцерогенеза шейки матки [13, 64]. Согласно отчету Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2013 году в мире насчитывалось более 600 млн. человек, инфицированных папилломавирусной инфекцией (ПВИ). За последнее десятилетие их количество возросло более чем в 10 раз и выявляется уже у 13% населения [73, 80]. Распространенность ПВИ обусловлена социально-экономическими, поведенческими, медико-гигиеническими особенностями и колеблется в разных странах в широких пределах. Пик заболеваемости приходится на возрастную группу 18-25 лет, т.е. наиболее сексуально-активную и работоспособную часть населения [62, 169].

Социальная значимость ВПЧ обусловлена не только его распространенностью и выраженной контагиозностью, но и высоким онкогенным потенциалом [30, 95, 120]. Данные общемировой статистики свидетельствуют, что около 5% всех случаев рака обусловлены ПВИ. Онкогенные типы ВПЧ ответственны за развитие 70% случаев цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN) и рака шейки матки (РШМ) [14, 88].

Не менее значима проблема заболеваний, передаваемых половым путем и в Вооруженных силах Российской Федерации (ВС РФ), которая стала особенно остро проявляться в последнее десятилетие, что обусловлено широким привлечением к военной службе лиц женского пола. Подтверждением этому служат отчетные данные, свидетельствующие, что у военнослужащих женского пола РФ отмечается высокий уровень гинекологических заболеваний, особенно инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) [83, 84]. Представленные работы свидетельствуют о том, что военнослужащие относятся к группе населения, подвергающейся высокому риску передачи заболеваний, передаваемых половым путем [66, 207]. Распространение ИППП среди

военнослужащих в 2-5 раз выше, чем среди гражданского населения [27, 207]. Однако, в литературе встречаются лишь единичные научные публикации, посвященные изучению этиологических агентов, патогенетических факторов, путях их элиминации и профилактики в ВС РФ.

В структуре заболеваемости ИППП среди военнослужащих наиболее часто выявляется ВПЧ высокого онкогенного риска, который приводит к росту патологии шейки матки, в том числе цервикальных неоплазий и инвазивному раку [92, 195]. Известно, что в структуре онкогинекологических заболеваний среди военнослужащих РШМ занимает второе место (после рака яичников) и за последние 6 лет заболеваемость этим видом опухоли возросла почти в два раза. Также необходимо отметить, что профилактические осмотры охватывают менее 30% всех военнослужащих женского пола, что не позволяет оценивать истинную заболеваемость цервикальными неоплазиями и раком шейки матки в ВС РФ [83, 84].

Несмотря на широкое распространение и клиническую значимость, до сих пор не разработаны эффективные методики лечения ВПЧ. Единственным способом борьбы с ПВИ и, как следствие, ранним развитием онкогинекологических заболеваний, является его своевременная профилактика [30, 68, 154]. На сегодняшний день существует большое число работ, посвященных вакцинации против ВПЧ среди гражданского населения, однако до сих пор недостаточно материалов, показывающих ее отдаленные результаты, а работ, изучающих целесообразность и эффективность вакцинопрофилактики среди военнослужащих ВС РФ до настоящего времени не проводилось [40, 54, 91, 168].

Таким образом, высокая частота заболеваемости ПВИ, ее онкогенный потенциал, отсутствие достоверной информации об инфицированности и гинекологической заболеваемости, ассоциированной с ВПЧ у военнослужащих женского пола ВС РФ, а также о факторах риска, связанных с военной службой, способствующих развитию ВПЧ-ассоциированных заболеваний, особенностях их патогенеза, низкая эффективность существующих диагностических и

профилактических программ определяют высокую актуальность проблемы и обосновывают необходимость совершенствования существующих методов диагностики и профилактики ВПЧ у данной категории военнослужащих.

Степень разработанности темы. Существующий интерес к изучению ВПЧ обусловлен высокой инфицированностью населения этим видом вируса, его контагиозностью, большим количеством осложнений и высоким онкогенным потенциалом.

В современной литературе широко освещены вопросы распространенности ПВИ среди гражданского населения [25, 62, 101]. Учитывая высокую контагиозность и широкое распространение ВПЧ-ассоциированных заболеваний, большинство современных исследований направлены на поиск эффективных методов лечения ВПЧ и анализ эффективности разработанных профилактических методик [42, 47, 198, 214].

В тоже время, до сих пор остаются нерешенными вопросы диагностики ПВИ, частоты выполнения скрининга в зависимости от вирусной нагрузки и клинических проявлений. В многочисленных публикациях представлены различные схемы и методы лечения, а также профилактики ПВИ. Все это свидетельствует об отсутствии единого и эффективного подхода к диагностике, лечению и профилактике ВПЧ и ассоциированных с ним заболеваний.

Достоверно известно, что военнослужащие являются группой повышенного риска инфицированности заболеваниями, передающимися половым путем [20, 87, 111, 144, 147, 205]. Однако, несмотря на актуальность проблемы, исследований, посвященных изучению заболеваемости ПВИ, оценке структуры и частоты развития ВПЧ-ассоциированных заболеваний, а так же разработке мер по их профилактике у военнослужащих ВС РФ до настоящего времени не проводилось.

Цель исследования: разработать и обосновать систему профилактики заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека у военнослужащих женского пола Вооруженных сил Российской Федерации.

Задачи исследования

1. Оценить распространенность инфицирования вирусом папилломы человека у военнослужащих женского пола Вооруженных сил Российской Федерации.
2. Определить особенности течения папилломавирусной инфекции и ассоциированных с ней заболеваний, у военнослужащих женского пола с учетом вирусной нагрузки, сроков инфицирования и клинических проявлений.
3. Изучить влияние факторов военного труда на риск инфицирования вирусом папилломы человека и распространения ассоциированных с ним заболеваний у военнослужащих-женщин.
4. Разработать и обосновать внедрение комплекса мероприятий по прогнозированию и профилактике заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека у военнослужащих-женщин.

Научная новизна исследования

Впервые изучена общая инфицированность различными генотипами папилломавирусной инфекции и динамика вирусной нагрузки в зависимости от длительности персистенции ДНК вируса у военнослужащих женского пола Вооруженных сил Российской Федерации.

Получены новые объективные данные о частоте развития у военнослужащих гинекологических заболеваний и цервикальных интраэпителиальных неоплазий, ассоциированных с вирусом папилломы человека.

Впервые определены сроки от момента инфицирования папилломавирусной инфекцией военнослужащих-женщин до развития у них ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

Полученные данные позволили разработать модель прогнозирования риска развития ВПЧ-ассоциированных заболеваний у военнослужащих-женщин.

Впервые в Вооруженных силах Российской Федерации разработан и обоснован рациональный подход к методам диагностики папилломавирусной

инфекции у военнослужащих-женщин, разработаны и внедрены в практическую деятельность специалистов медицинской службы мероприятия по профилактике инфицированности вирусом папилломы человека в рамках диспансеризации и углубленного медицинского осмотра.

Теоретическая и практическая значимость работы

Изучен уровень инфицированности ВПЧ высокого онкогенного риска у военнослужащих женского пола, определены сроки развития, частота и структура ассоциированных с вирусом заболеваний.

Выполнен анализ этиологических и предрасполагающих факторов, способствующих инфицированию ВПЧ у военнослужащих женского пола.

Полученные данные позволили обосновать целесообразность внесения изменений в программу диспансерного наблюдения, определить и обосновать направления по оптимизации мероприятий по профилактике ПВИ у военнослужащих женского пола. Результаты работы учтены при разработке Временной инструкции по организации диспансеризации, профилактических и лечебно-оздоровительных мероприятий, диспансерного наблюдения военнослужащих Вооруженных сил Российской Федерации, утвержденной заместителем Министра обороны Российской Федерации 29 декабря 2018 г.

Разработанный комплекс мероприятий по диагностике ВПЧ у военнослужащих-женщин обеспечивает возможность своевременной диагностики генотипов вируса высокого онкогенного риска, выявления ассоциированных с ним заболеваний и обеспечения своевременного диспансерного наблюдения.

Внесены изменения в «Календарь профилактических прививок военнослужащим Вооруженных сил Российской Федерации на мирное время» от 30 сентября 2015г №161/7/10015, куда включена вакцинация против вируса папилломы человека, что позволяет существенно повысить качество и эффективность оказания акушерско-гинекологической помощи военнослужащим женского пола в ВС РФ.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование основано на результатах обследования 582 женщин, проведенном на кафедре акушерства и гинекологии им. А.Я. Красновского Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения Высшего образования (ФГБВОУ ВО) «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (МО РФ) в период с 2010 по 2016 годы включительно в рамках научно-исследовательской работы (НИР), шифр "Куркума" №VMA. 03.12.08.1415/0032 «Совершенствование методов диагностики и профилактики папилломавирусной инфекции у военнослужащих-женщин – курсантов высших военных учебных заведений Министерства обороны Российской Федерации» в возрасте от 18 до 25 лет (средний возраст $18,6 \pm 1,4$ лет).

Критериями исключения из исследования явились: возраст пациенток менее 18 лет и более 25 лет, беременность, наличие на момент включения в исследование острых инфекционных и воспалительных заболеваний органов малого таза, онкологических заболеваний.

С учетом принадлежности к военной службе, проведенной до начала половой жизни вакцинопрофилактики против ВПЧ, а также сексуальной активности, все пациентки на момент начала исследования были подразделены на следующие группы:

- группа 1 составила 480 человек – военнослужащие женского пола, не вакцинированные против ВПЧ:
 - подгруппа 1а – сексуально-активные военнослужащие женского пола – $n=225$;
 - подгруппа 1б – сексуально-неактивные военнослужащие женского пола – $n=255$;
- группа 2 составила 30 человек – сексуально-неактивные военнослужащие женского пола, вакцинированные против ВПЧ;
- группа 3 составила 72 человека – сексуально-активные женщины из числа гражданских лиц (контрольная группа).

Пациентки 3 группы по возрасту не отличались от первых двух групп. Все пациентки 3 группы на момент начала исследования вели половую жизнь.

Обследование женщин было направлено на диагностику инфицированности ВПЧ высокого онкогенного риска и иных ИППП, наличие или отсутствие гинекологических и сопутствующих заболеваний, онкогинекологический скрининг. С этой целью всем наблюдаемым нами пациенткам были выполнены клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования.

Также, при первичном обращении в клинику всем пациенткам было проведено анкетирование по вопросу возраста начала половой жизни, ранее проводимого обследования на наличие ПВИ и вакцинации против ВПЧ.

В ходе диссертационной работы изучалось влияние социально-психологических факторов военного труда на риск инфицирования ВПЧ высокого онкогенного риска у военнослужащих женского пола с помощью стандартизированного адаптированного для военнослужащих теста на стрессоустойчивость и социальную адаптацию по методике Т. Холмса и Р. Раге.

Клинические методы обследования включали в себя сбор анамнеза, с выяснением особенностей менструальной, половой, репродуктивной функции, используемых методов контрацепции, перенесенных гинекологических и сопутствующих экстрагенитальных заболеваний. Согласно протоколу гинекологического обследования, всем пациенткам проводился общий осмотр, осмотр молочных желез, наружных половых органов. Пациенткам, живущим половой жизнью, осуществлялся осмотр шейки матки и влагалища с использованием одноразовых гинекологических зеркал, бимануальное влагалищное исследование с целью оценки состояния внутренних половых органов.

Лабораторные методы исследования включали микроскопическое исследование отделяемого из цервикального канала и влагалища, окрашенного по Граму; рН-метрию вагинального содержимого с помощью лакмусовых тестовых полосок; цитологическое исследование соскобов с поверхности шейки матки и цервикального канала, окрашенных по Папаниколау (ПАП-тест); ВПЧ-тестирование, морфологическую диагностику.

Цитологическое исследование с экзо- и эндоцервикса. Цитологическая диагностика позволяла исключить наличие патологических процессов шейки матки. Для ее выполнения производили окрашивание цитологических мазков по Папаниколау (ПАП-тест). Данный метод является доступным, безопасным и относительно эффективным, поскольку он обладает достаточно высокой специфичностью (92-98%) и относительно низкой чувствительностью (45-82%) [79]. Однако, в сочетании с ВПЧ-тестом, чувствительность метода достигает 98-100% [58]. Для получения адекватного материала забор мазков производился с помощью цитощетки с эндоцервикальным компонентом. Интерпретация результатов исследования проводилась согласно цитологической классификации состояния эпителия шейки матки Bethesda (TBS) (таблица 1).

Таблица 1 – Разновидности атипических изменений цервикального эпителия в соответствии с TBS (2014г.)

Тип цитологического препарата	Традиционный препарат (ПАП-тест)
Атипия плоского эпителия	Атипичные клетки неясного значения (ASCUS)
	Атипичные клетки, не исключающие высокую степень поражения (ASC-H)
	Интраэпителиальные поражения низкой степени злокачественности (LSIL) – ЦИН-1
	Интраэпителиальные поражения высокой степени злокачественности (HSIL) – ЦИН-2, ЦИН-3, подозрение на рак, рак in situ, CIS.
Атипия железистого эпителия	Атипичные клетки железистого эпителия: эндоцервикальные клетки; эндометриальные клетки; железистые клетки
	Атипичные клетки железистого эпителия: эндоцервикальные клетки/железистые клетки с подозрением на неоплазию (AGC: Atypical glandular cells favor neoplastic)
	Эндоцервикальная аденокарцинома in situ (AIS: Adenocarcinoma in situ)
	Аденокарцинома: эндоцервикальная; эндометриальная; внематочная; без дополнительного уточнения.

Во всех полученных в ходе настоящего исследования материалах имело место наличие компонентов эндоцервикса или зоны трансформации, не менее 8000-12000 хорошо визуализируемых плоских клеток.

Исследование с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) отделяемого из цервикального канала. Лабораторное обследование для верификации ВПЧ и иных ИППП проводилось с использованием метода ПЦР в режиме "реального времени". Для выявления ДНК возбудителей *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma species (spp.)*, *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Candida albicans*, *Herpes simplex virus 1/2* типов использовалась универсальная программа амплификации и детекции "АмплиСенс-1 iQ". По данным исследований, в 70,3% случаев ВПЧ выявляется в ассоциации с другими возбудителями: грибами рода *Candida albicans* в 58,6% случаев, *Chlamydia trachomatis* в 16,2%, *Ureaplasma spp.* в 14,5% случаев. У 30% женщин ПВИ сочетается с бактериальным вагинозом [4]. Частота выполнения обследования проводилась ежегодно в течение всего периода наблюдения.

Целью обследования на ПВИ в первую очередь было выявление типов вируса высокого онкогенного риска в соскобах шейки матки. Для получения образцов эпителия с эндо- и экзоцервикса в нашем исследовании использовался комплект: цервикальная цитощетка и пробирка с "Транспортной средой для клинического материала из урогенитального тракта женщин" в объеме 0,5мл. Соскоб эпителия помещался в пробирку с транспортной средой. Рабочая часть цитощетки обламывалась и оставлялась в этой же пробирке.

Согласно литературным данным, все установленные генотипы ВПЧ высокого онкогенного риска (18 генотипов) ответственны за 95% случаев РШМ [98].

В настоящем исследовании проводился анализ 12 наиболее распространенных генотипов ВПЧ высокого онкогенного риска, которые, согласно литературным данным, позволяют достигнуть 94% диагностической чувствительности [58]. ВПЧ-тестирование с количественным определением и

генотипированием проводилось на кафедре клинической биохимии и лабораторной диагностики Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова с использованием набора реагентов для выявления, дифференцировки и количественного определения ДНК ВПЧ ВКР 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 типов в клиническом материале методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией "АмплиСенс®ВПЧ ВКР генотип-FL", "АмплиСенс®ВПЧ ВКР скрин-титр-FL". В наборе реагентов использовались эндогенный внутренний контроль (участок β -глобинового гена), а также технология горячего старта. Набор реагентов адаптирован для четырехканальных приборов "Rotor-Gene" 3000/6000 ("Corbett Research", Австралия), "Mx3000P" ("Stratagene", США) и "iQ5" ("BioRad", США) [32].

Метод для выявления и дифференцировки ДНК ВПЧ ВКР ("АмплиСенс®ВПЧ ВКР генотип-FL") основан на одновременной амплификации (мультиплекс-ПЦР) в одной пробирке участков ДНК трех типов ВПЧ и участка ДНК β -глобинового гена, используемого в качестве эндогенного внутреннего контроля. ПЦР-анализ на наличие ДНК, анализируемых в исследовании типов ВПЧ, проводился в четырех пробирках. Каждый тип регистрировался по своему каналу флуоресценции, что позволяло выявлять и определять генотип обнаруженного ВПЧ ВКР. ДНК-мишень, выбранная в качестве внутреннего контроля, является участком генома человека и должна всегда присутствовать в образце (цервикальный соскоб) в достаточном количестве, эквивалентном количеству клеток в мазке (10^3 - 10^5 геномов) [33]. Базовый набор реагентов "АмплиСенс®ВПЧ ВКР скрин-титр-FL" позволяет:

- суммарно определять количество ДНК 12-ти генотипов ВПЧ, относящихся к следующим филогенетическим группам: А9 (16,31,33,35,52,58-й типы), А7 (18,39,45,59-й типы), А5 (51-й тип), А6 (56-тип);

- корректно интерпретировать уровень клинической значимости вирусной нагрузки в зависимости от клинической ситуации;

- контролировать валидность биоматериала, взятого для анализа.

Вирусная нагрузка менее 10^5 геномных эквивалентов (ГЭ) ВПЧ ВКР в соскобе или 10^3 ГЭ, приходящихся на 10^5 клеток человека (1000 копий ДНК ВПЧ на 100 тыс. клеток) расценивалась клинически малозначимой, поскольку практически не встречается при тяжелой дисплазии и РШМ, а также ассоциирована с минимальным риском их развития. Количество вируса более 10^5 ГЭ на 100 тыс. клеток при установленном факте персистенции ПВИ (ВПЧ выявлялось более 1 года) обозначалась как повышенная вирусная нагрузка и ассоциировалась с высоким риском развития тяжелой дисплазии и РШМ [15] (таблица 2).

Таблица 2 – Трактовка клинической значимости результатов ВПЧ на основе оценки вирусной нагрузки [32]

Результат Ig (копии ДНК ВПЧ на 100 тыс. клеток)	Интерпретация результата
<3	Клинически малозначимая
3-5	Клинически значимая. Нельзя исключить дисплазию, существует риск развития дисплазии
>5	Клинически значимая, повышенная. Высокая вероятность наличия дисплазии

Наблюдение за течением ПВИ показывает, что снижение количества ДНК ВПЧ более чем на 1 Ig может являться маркером транзиторной инфекции.

Инструментальные методы исследования.

Расширенное кольпоскопическое исследование проводилось всем сексуально-активным пациенткам с помощью цифрового видеокольпоскопа Sensitec SLC-2000 с функцией многократного увеличения (28x) и автоматической фокусировки. Для точной визуализации кровеносных сосудов и их структуры использовался зеленый фильтр. В ходе исследования применялся тест с 3% уксусной кислотой и проба Шиллера (водный раствор Люголя).

Для оценки патологических изменений эпителия шейки матки использовалась международная классификация кольпоскопических терминов, одобренная на 14-м Всемирном конгрессе Международной федерации по кольпоскопии и цервикальной патологии (IFCPC) в 2011 году в Рио-де-Жанейро [63]. В соответствии с классификацией к нормальной кольпоскопической картине относятся:

- многослойный плоский эпителий (МПЭ): зрелый или атрофический;
- цилиндрический эпителий – эктопия;
- метапластический эпителий: наботовы кисты, открытые железы.
- децидуоз при беременности.

Для аномальной картины характерны:

- изменения I и II степени тяжести (тонкий и плотный ацетобелый эпителий (АБЭ), нежная и грубая мозаика, нежная и грубая пунктация);
- неспецифические изменения (истинная эрозия, лейкоплакия, частичное окрашивание раствором Люголя);
- подозрение на инвазию (атипические сосуды, экзофитное поражение). К другим вариантам кольпоскопической картины относятся: врожденная зона трансформации (ЗТ), полипы, кондиломы, эндометриоз. По показаниям проводилась прицельная биопсия шейки матки.

Ультразвуковое исследование выполнялось для оценки состояния эндоцервикса, выявления патологических образований (полип, киста, гиперпластические процессы) органов малого таза и молочных желез с использованием аппарата ультразвукового диагностического «Соноскейп Компани Лимитед».

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Вирус папилломы человека относится к высоко контагиозным заболеваниям. Военнослужащие Вооруженных сил Российской Федерации относятся к группе повышенного риска инфицирования папилломавирусной инфекцией и развития ассоциированных с ним заболеваний.

2. Вирусы папилломы человека 16 и 18 типов среди военнослужащих женского пола являются наиболее часто встречающимися этиологическими факторами развития интраэпителиальных поражений, на их долю приходится 48,6% и 28,4% случаев соответственно. Степень тяжести цервикальной неоплазии пропорциональна уровню вирусной нагрузки.

3. Факторы военного труда и особенности военной службы значительно повышают риск инфицирования вирусом папилломы человека и развития ассоциированных с папилломавирусной инфекцией гинекологических заболеваний. Наибольшее значение у военнослужащих-женщин имеет группа социально-психофизиологических вредных факторов военной службы.

4. Наиболее эффективным способом снижения распространенности папилломавирусной инфекции, а также ассоциированных с ней заболеваний, у военнослужащих женского пола является ее своевременная вакцинопрофилактика.

Реализация результатов исследования

Полученные в результате диссертационного исследования данные, а также рекомендации используются в практической деятельности кафедры и клиники акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии им С.М. Кирова (СПб, ул. Академика Лебедева, д. 6), в системе акушерско-гинекологической помощи медицинской службы Санкт-Петербургского гарнизона при проведении углубленного медицинского обследования военнослужащих женского пола.

Результаты исследования реализованы при проведении учебного процесса: в циклах повышения квалификации по следующим специальностям – акушерство и гинекология, урология, онкология курсантам и студентам факультета подготовки гражданских врачей ФГБВОУ ВО «Военно-медицинской академии им С.М. Кирова» МО РФ.

Материалы используются при подготовке клинических ординаторов, а также во время циклов усовершенствования врачей акушеров-гинекологов («акушерство и гинекология с курсом кольпоскопии и офисной гистероскопии»;

«деструктивные методы лечения заболеваний шейки матки, радиоволновые и лазерные технологии») и урологов на факультете подготовки врачей в рамках дополнительного последиplomного образования при ФГБВОУ ВО «Военно-медицинской академии им С.М. Кирова» МО РФ.

Полученные в ходе исследования результаты были реализованы в НИР – шифр «Куркума» №VMA. 03.12.08.1415/0032 «Совершенствование методов диагностики и профилактики папилломавирусной инфекции у военнослужащих-женщин – курсантов высших военных учебных заведений Министерства обороны Российской Федерации», которая легла в основу настоящего исследования.

Обоснованность и достоверность результатов исследования

Обоснованность и достоверность результатов исследования определяется достаточным клиническим материалом и репрезентативным объемом выборки. Методы статистической обработки материалов настоящего диссертационного исследования адекватны поставленным цели и задачам. Сформулированные выводы, положения и рекомендации аргументированы и логически вытекают из результатов диссертационной работы. Основой диссертационной работы послужило последовательное применение методов научного познания.

Объект исследования – военнослужащие женского пола, проходящие службу на территории Санкт-Петербургского гарнизона. Работа выполнена в соответствии с принципами доказательной медицины, в дизайне когортного ретроспективного и проспективного исследования. В научной работе использовались адекватные поставленным цели и задачам клинические, лабораторные, гистологические, аналитические, статистические методы исследований и обработки информации.

Апробация материалов исследования

Материалы диссертации доложены на Международной научно-практической конференции по военной медицине "Человек и здоровье" (Санкт-Петербург, 2013); Всеармейской научно-практической конференции «Актуальные

проблемы медицинского обеспечения войск (сил) в повседневной деятельности и в военное время» (Санкт-Петербург, 2014); Всероссийской научно-практической конференции "Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении" (Санкт-Петербург, 2015); Всеармейской научно-практической конференции и сборов гинекологов военно-медицинских организаций МО РФ "Актуальные вопросы военной гинекологии" (Санкт-Петербург, 2015); Всеармейской научно-практической конференции "История и перспективы отечественной гигиенической науки" (Санкт-Петербург, 2015); Всеармейской научно-практической конференции и сборов гинекологов военно-медицинских организаций МО РФ "Актуальные вопросы военной гинекологии" (Санкт-Петербург, 2019).

Публикации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 16 научных работ, в том числе 6 статей в рекомендованном ВАК Минобрнауки России перечне рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Личный вклад автора в результаты исследования

Личное участие автора осуществлялось на всех этапах диссертационного исследования. Соискателем собраны и обобщены данные отечественной и зарубежной литературы, автором лично проводилось проспективное обследование и лечение пациенток, выполнялась статистическая обработка материала. Автором предложены рекомендации о внесении изменений в «Календарь профилактических прививок военнослужащим Вооруженных сил Российской Федерации на мирное время».

Объем и структура диссертации

Основное содержание диссертации изложено на 128 страницах машинописного текста и состоит из введения, пяти глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа содержит 10 рисунков, 33 таблицы и 1 формулу. Список используемой литературы включает 222 источника, из них 87 отечественных и 135 иностранных авторов.

ГЛАВА 1. ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, СОЦИАЛЬНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ ЖЕНСКОГО ПОЛА (обзор литературы)

1.1. Эпидемиология папилломавирусной инфекции и ее роль в этиологии цервикальной интраэпителиальной неоплазии

Вирус папилломы человека относится к числу наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем [64, 100, 101, 113, 150, 169].

По данным ВОЗ, в мире насчитывается более 660 млн. человек инфицированных ВПЧ [29, 46]. Из них в США почти 80 млн. пациентов. Согласно представленным в литературе данным, ежегодно около 14 млн. американцев, включая подростков, заражаются ПВИ [133, 134]. Распространенность ВПЧ обусловлена социально-экономическими, поведенческими, медико-гигиеническими особенностями и колеблется в разных странах в широких пределах [125]. Минимальная частота инфицированности ВПЧ зарегистрирована в Испании – 5% населения. В странах Центральной и Южной Америки этот показатель достигает 17-20%. Высокий уровень заболеваемости ПВИ наблюдается в Аргентине и Гондурасе – более 40%. Эндемичными являются также такие страны как Италия, Чехия, Эстония и Южная Корея, где инфицированность женщин ВПЧ составляет 45,9%; 44,0%, 38,0% и 34,2% обследованных соответственно [7].

В Российской Федерации ВПЧ диагностируется у 15-35% женщин общей популяции и у 44,9% пациенток, обследуемых на ИППП [52]. Наибольшее распространение приходится на крупные региональные и федеральные центры. Так, в Москве и Московской области в 2003 году у 14% обследованных были диагностированы различные типы ВПЧ высокого и среднего онкогенного риска. В Санкт-Петербурге распространенность ВПЧ высокого онкогенного риска среди женщин составляла в аналогичный период 29% от всех обследованных [62]. Несмотря на распространенность процесса, в последние годы не проводились

многоцентровые исследования, направленные на изучение эпидемиологии этого заболевания в нашей стране.

Согласно результатам эпидемиологических исследований, пик заболеваемости ПВИ приходится на возрастную группу 18-25 лет, то есть наиболее сексуально-активную часть населения, и снижается после 35 лет [1, 62, 116]. В некоторых регионах, особенно в странах Центральной и Южной Америки, наблюдался второй пик инфицированности у женщин старше 45 лет [102].

Основной путь передачи ВПЧ является половой. Инфицирование происходит обычно вскоре после начала половой жизни [88, 159, 191, 212]. Существуют и другие пути передачи: через непосредственный контакт кожных покровов или слизистых оболочек, перинатальный путь от матери к ребенку [192, 181, 201, 142]. Возможно инфицирование ВПЧ бытовым путем через полотенца, одежду, хирургический инструментарий. Медицинские работники, проводящие процедуру лазерной деструкции генитальных бородавок, могут заражаться при вдыхании аэрозоля, содержащего вирусы [41].

Согласно данным литературы, более половины женщин инфицируются цервикальной формой ВПЧ вскоре после полового дебюта. Около 70-80% таких инфекций проходит самостоятельно в течение 1-3 лет с момента инфицирования, что обусловлено как устойчивой иммунной системой, так и отсутствием провоцирующих развитие ПВИ факторов [34, 131, 180, 185]. В 20% случаев наблюдается латентное течение вируса, которое характеризуется отсутствием клинических и морфологических изменений эпителия шейки матки при наличии ДНК вируса. Однако при неблагоприятных условиях, таких как дефицит иммунитета, длительная персистенция вируса возникает образование CIN с возможным последующим озлокачиванием [1].

Понятие инфицированности ПВИ подразумевает выявление любого из генотипов вируса в организме пациента. Помимо самого факта наличия вирусных частиц, важным является определение факторов, препятствующих элиминации возбудителя и способствующих развитию ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

Количественным показателем, определяющим риск развития ассоциированных с ВПЧ онкогинекологических заболеваний, является вирусная нагрузка.

Не все ученые признают роль папилломавирусной нагрузки в прогрессии неоплазии эпителия шейки матки [9, 200]. Однако большинство клинических исследований демонстрируют тесную связь этого количественного показателя при ВПЧ с развитием цервикальных неоплазий и РШМ [48, 210, 153]. Примером этому служит работа Р. Peitsaro, et al. Авторы, исследуя взаимосвязь между количеством копий ДНК ВПЧ 16 типа и степенью дисплазии, пришли к выводу, что большое число копий генома вируса увеличивает вероятность интеграции вирусной ДНК в геном хозяина и, как следствие, прогрессию заболевания [171]. Результаты другого крупного исследования, показывают, что умеренная и высокая вирусная нагрузка определяют вероятность развития рецидива дисплазии и могут использоваться в качестве прогностического критерия течения заболевания [218]. Аналогичного мнения придерживаются и ученые из Бельгии, которые на основании проведенного крупномасштабного исследования предложили модель прогнозирования развития РШМ с использованием данных о вирусной нагрузке [115].

Риск развития цервикальной неоплазии и РШМ, по мнению ряда исследователей, резко повышается при сочетании ВПЧ с другими ИППП [10, 37, 93]. Наиболее частые ассоциации установлены между ВПЧ и *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella vaginalis* и *Candida albicans* [3, 130]. В исследовании, проведенном Прилепской В.Н. и соавт., у 61,02% женщин с ВПЧ в анамнезе имелись ИППП, у 55,08% из них была выявлена микст-инфекция. Наиболее частым явились сочетание *Chlamydia trachomatis* и *Mycoplasma hominis* [52].

Известно, что эти возбудители вызывают воспалительные процессы или микротравмы в эпителии шейки матки, ухудшают течение ПВИ и способствуют дальнейшей персистенции ДНК вируса [179]. Наиболее часто в литературе описаны сочетания ВПЧ с *Chlamydia trachomatis*, поскольку предполагается, что при эктопии цилиндрического эпителия данный возбудитель создает

благоприятные условия для ВПЧ-инфекции путем индукции метаплазии, тем самым стабилизируя вирусную репликацию [71]. Так, по данным Magalhães, P.A.F., *Chlamydia trachomatis* была выявлена у молодых женщин репродуктивного возраста до 32 лет, в 13,8 % случаев у женщин, с цитологическим заключением ASCUS и в 25% - с LSIL [149].

Анализ нескольких исследований показал взаимосвязь между инфицированностью ВПЧ и бактериальным вагинозом, более частой персистенцией ВПЧ, возникновением рецидива с последующим развитием ВПЧ-ассоциированных заболеваний [56]. Сочетания других вирусных инфекций (вируса простого герпеса и цитомегаловирусной инфекции) значительно варьируют (от 0,8 до 35%), однако менее выражены, чем с указанными бактериальными инфекциями [55].

Персистенция вирусной ДНК является важнейшим фактором для развития РШМ, поскольку процесс злокачественного перерождения эпителиальных клеток занимает 10 лет и более. Вместе с тем отмечено, что данный процесс может протекать почти молниеносно и реализовываться в течение 1-3 лет [8, 14, 53, 110, 213]. Известно, что наличие высокоонкогенных типов ВПЧ и их персистенция в течение 2 лет и более резко повышают риск развития CIN и РШМ [211].

Учеными доказано, что ранний возраст начала половой жизни, большое число половых партнеров (более 3), курение, сопутствующие сексуально-трансмиссивные заболевания, длительный (более 5 лет) прием оральных контрацептивов, нарушение клеточного и гуморального иммунитета, частые роды и аборты, тип ВПЧ, высокая вирусная нагрузка и одновременное заражение несколькими типами ВПЧ провоцируют быстрое прогрессирование ВПЧ-ассоциированных заболеваний, включая CIN и РШМ [36, 57, 75, 94, 97, 94, 183].

Таким образом, социальная значимость ПВИ определяется не только ее высокой распространенностью и выраженной контагиозностью, но и высоким онкогенным потенциалом [30, 95, 120, 217].

Впервые об инфекционном происхождении РШМ высказал предположение итальянский врач Доминико Антонио Ригони-Стерн, который проанализировал

свидетельства о смерти женщин в итальянском городе Верона с 1760 по 1830 годы. Он обратил внимание, что РШМ чаще встречался у замужних женщин и вдов, и практически отсутствовал у девственниц и монахинь. Так было сделано заключение, что данный тип рака имеет половой путь заражения [177]. Далее, в 1946 году советский ученый Лев Зильбер первым в мире сформулировал вирусогенетическую теорию происхождения злокачественных опухолей [28]. В дальнейшем, немецкий вирусолог Гарольд цур Хаузен в 1974 году впервые выявил причинно-следственную связь между ПВИ и РШМ. Группа ученых во главе с цур Хаузеном в 1983 году сообщили о клонировании ВПЧ 16 типа почти в 50% случаев наблюдаемых ими больных РШМ [122, 189, 220, 221].

В дальнейшем стали активно проводиться научные работы, доказавшие эту теорию. Сегодня результаты многочисленных эпидемиологических и молекулярно-биологических исследований свидетельствуют, что ВПЧ является этиологическим фактором развития цервикальных и плоскоклеточных неоплазий разной степени тяжести и РШМ. Подтверждением этому факту служат результаты, описанные группой ученых из США. Авторы провели анализ онкологической заболеваемости в период с 2008 по 2012 годы и показали, что ежегодно диагностировалось до 38793 новых случаев ВПЧ-ассоциированного рака, из которых 24600 случаев можно предотвратить с помощью вакцинопрофилактики. На долю женщин приходилось 23000 случаев, из них у 11771 пациентки была выявлена карцинома шейки матки [110, 206]. В Бразилии Eluf-Netol J. et al. было проведено исследование по определению ДНК ВПЧ в образцах эпителия шейки матки у 199 пациенток с гистологически подтверждённым инвазивным РШМ и 225 контрольных образцов, которые соответствовали по возрасту и наличию других диагностических критериев. ДНК ВПЧ была выявлена в 84% случаев пациенток с РШМ по сравнению с 17% в группе контроля [124]. С 2006 по 2008 годы учеными из ангольского города Луанда было выполнено ВПЧ-тестирование 64 женщинам в возрасте 25-60 лет с различными патологическими изменениями в цитологических мазках с эпителия шейки матки. В результате, ВПЧ было обнаружено в 53,8% случаев у пациенток с

атипичными клетками неясного значения (ASCUS), в 82,8% случаев с интраэпителиальными поражениями низкой степени злокачественности (LSIL), в 68,8% случаев с интраэпителиальными поражениями высокой степени злокачественности (HSIL) [112]. Sargent A. et al. в своем исследовании показали зависимость диагностированного ВПЧ высокого онкогенного риска и выявляемой CIN II [184].

Цервикальные интраэпителиальные неоплазии являются заболеваниями, предшествующими инвазивному РШМ. Частоту прогрессии неоплазии в карциному трудно прогнозировать, так как по разным данным она колеблется от 17 до 70%, в то время как период, необходимый для развития опухолевого процесса различен [61, 89]. При CIN I абсолютный риск прогрессии в течение 2-4 лет достигает 15-25% [59]. Проведенный в 2018 году Tainio K. et al. систематический обзор и метаанализ, куда вошли результаты 36 научных исследований, (n=3160), показал, что через 24 месяца у 50% наблюдаемых CIN II спонтанно регрессировал, в 32% случаев персистировал и у 18% - прогрессировал в CIN III или инвазивный рак [201].

Распространенность CIN I степени, по данным ВОЗ, составляет 30 млн. случаев, CIN II-III степени – 10 млн. Наиболее часто диагностируют CIN II степени, частота перехода CIN в преинвазивный рак (CIS) варьирует от 40% до 64% [156].

О высоком онкогенном потенциале ПВИ свидетельствуют и другие статистические материалы. Так, ВПЧ диагностируется в 90% случаев анального рака, в 70% случаев рака наружных половых органов у женщин (вульва, влагалище), в 40% случаев рака полового члена и в 12% случаев рака ротовой полости и гортани [16, 88, 222]. Многие исследователи отмечают агрессивное течение неопластического процесса, ассоциированного с ПВИ [109, 189].

На сегодняшний день известно более 150 типов ВПЧ, способных вызвать пролиферативные процессы различной локализации. Международное агентство по исследованиям рака (IARC) на основании метаанализа разделило типы ВПЧ на три группы по степени канцерогенного риска. К группе высокого риска отнесены

типы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59. Вероятными канцерогенами (2 группа) являются штаммы ВПЧ 26, 30, 34, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82, 85, 97. И к 3 группе, не канцерогенам, относятся 6 и 11 типы ВПЧ [103, 137, 139]. Наиболее онкогенными штаммами ВПЧ являются 16 и 18-й, при которых РШМ развивается более чем в 70% случаев, в среднем в 55-60% при ВПЧ 16-го и в 10-15% при ВПЧ 18-го типов [110, 164]. Остальные 12 онкогенных генотипов ВПЧ провоцируют развитие РШМ в 25-35% случаев [165, 117, 209]. Типы ВПЧ, являющиеся вероятными канцерогенами, встречаются значительно реже в образцах эпителия шейки при РШМ, о чем свидетельствуют исследования, проведенные Del Prete R, et al., Clifford G.M. et al., где в 6,4-10,2% случаев выявлялся 53-й штамм, в 8,6-11,1% – 66-й. Остальные генотипы этой группы были обнаружены менее чем в 5% случаев [107, 114]

ВПЧ низкого онкогенного риска вызывают не менее 90% всех случаев генитальных кондилом (бородавок), а также рецидивирующий респираторный папилломатоз у взрослых и детей [166, 170].

Таким образом, анализируя вышеизложенное, становится очевидным, что актуальность проблемы ПВИ обусловлена, прежде всего, ее высокой распространенностью в мире, контагиозностью и значительным онкогенным потенциалом, который в свою очередь зависит от различных факторов риска. В тоже время работ, посвященных изучению данной проблемы у военнослужащих женского пола РФ в современной литературе нет.

1.2. Факторы риска развития папилломавирусной инфекции у военнослужащих женского пола

Военная гинекология является разделом военной медицины, изучающим особенности возникновения, течения, профилактики, экспертизы гинекологических заболеваний и акушерской патологии у военнослужащих-женщин в различных условиях учебно-боевой деятельности войск [2].

Главными задачами военной гинекологии являются сохранение и восстановление репродуктивного здоровья, а также специфических функций женского организма с учетом воздействия неблагоприятных факторов военного труда [77].

Существуют опасные и вредные факторы военного труда, создающие опасность жизни и здоровью военнослужащих и формирующие угрозы безопасности военной службы. Они разделяются на физические, химические, биологические и социально-психофизиологические факторы и классифицируются в соответствии с положениями Системы стандартов безопасности труда (ГОСТ 12.0.003-74 ССБТ) [24].

Следует отметить, что между вредными и опасными факторами нет принципиальной разницы, поскольку в зависимости от уровня и продолжительности воздействия вредные факторы могут стать опасными [5]. Стоит отметить, что не все группы факторов являются этиологически значимыми для развития ПВИ.

Физические факторы включают ионизирующее облучение, воздействие радиоактивных веществ; перепады барометрического давления, снижение атмосферного и парциального давления кислорода; механические колебания и ускорения, шумы, вибрации; снижение температуры окружающей среды; электромагнитное излучение и отсутствие ультрафиолетового излучения. То есть эта группа факторов имеет определенные зоны воздействия, например: зона нахождения ядерных боеприпасов; использование транспортных средств, виброинструментов и тому подобное, что не позволяет говорить об их непосредственном возможном влиянии на развитие ПВИ.

Под химическими факторами вредного военного труда подразумевается контакт с высокотоксичными веществами. Химические факторы оказывают действие в зонах утечки токсичных газов и паров из негерметичного оборудования, испарения из открытых емкостей, при проливах, при окраске, выхлопах газов из автотранспорта, образования токсичных продуктов при

горении. Таким образом, эта группа факторов также не может рассматриваться, как патогномонически значимая для инфицирования ВПЧ.

Биологические вредные факторы для военнослужащих – это контакт с патогенными микроорганизмами (бактерии, вирусы, риккетсии, спирохеты, грибы, простейшие) и продуктами их жизнедеятельности; макроорганизмы (растения, животные, токсические выделения макроорганизмов); факторы, нарушающие условия жизнедеятельности людей, включающая подгруппы: недостаток кислорода; нехватка воды; отсутствие пищи. Биологические факторы воздействуют в местах обитания диких и домашних животных, клещей; в водоемах; при употреблении некачественных продуктов питания; при контакте с инфекционными больными людьми и животными. Значимого влияния на развитие ПВИ у военнослужащих эта группа также не имеет, помимо возможного снижения иммунного статуса.

Наибольшее значение для риска инфицирования и развития ПВИ имеет группа социально-психофизиологических вредных факторов военной службы, включающая социально-психологические и психофизиологические подгруппы.

- социально-психологическая подгруппа подразумевает наличие конфликта «начальник-подчиненный», «начальник-коллектив»; конфликт между военнослужащими (межличностный, личностно-групповой, групповой); эмоционально-волевая и психическая неустойчивость; негативные черты характера (недисциплинированность, эгоизм, конфликтность и т.д.); отсутствие должного учета особенностей организма женщины со стороны командования (отсутствие условий для соблюдения личной гигиены).

- психофизиологическая подгруппа это: физические перегрузки (статические, динамические, физические нагрузки по нормативам, рассчитанным на мужчин), нервно-психические перегрузки (высокое нервно-психическое напряжение, изоляция с относительной сенсорной и социальной депривацией, нарушенный суточный цикл в связи с ночной занятостью [45].

Социально-психофизиологические факторы возникают во время тяжелой физической работы, продолжительного труда, работы в неудобной позе; при

выполнении ответственной работы в условиях дефицита времени, несении ответственности за результат собственной деятельности. Также к социально-психологическим факторам относится обучение в Высших военных образовательных организациях (ВВОО), поскольку учебный процесс и выполнение служебных обязанностей сопровождается значительными психоэмоциональными нагрузками, что приводит к истощению резервных возможностей и возникновению патологических состояний [69]

Учитывая, что физические, химические и биологические факторы военного труда оказывают влияние в определенных условиях (зона боевых действий, различные опасные зоны), на современном этапе развития и деятельности ВС РФ основными факторами угрозы безопасности военной службы являются социальные и психофизиологические факторы, поскольку военная служба – это особая специфическая сфера жизни и деятельности человека, не имеющая аналогов в гражданских условиях [72]. Особенно это касается военнослужащих женского пола, поскольку часто объекты обитаемости не соответствуют гигиеническим требованиям, применительно к их условиям труда [17].

Принимая во внимание физиологические особенности женского организма, длительное пребывание в изолированных подразделениях, скученность, отсутствие соответствующих условий размещения отражаются на личной и коммунальной гигиене женщины, что в свою очередь повышает риск возникновения гинекологических заболеваний [35, 38].

Также немаловажным социально-психофизиологическим фактором в условиях военной службы являются особенности сексуального поведения. Прежде всего, они выражаются в резком ограничении сексуальной активности. Последнее обстоятельство создает предпосылки для распространения случайных половых связей, гомосексуальных и коммерческих сексуальных контактов. Нередко ситуация усугубляется употреблением алкоголя и низкой частотой использования барьерных средств защиты. Все это способствует росту заболеваемости ИППП и, как следствие, ведет к ухудшению сексуального и репродуктивного здоровья военнослужащих [21].

Таким образом, в условиях привлечения на службу в ВС РФ значительного количества женщин, оказание им специализированной гинекологической помощи требует создания соответствующих условий размещения, комнат личной гигиены, специального обмундирования и снаряжения, нормирование физической нагрузки с учетом специфических функций женского организма. Необходимо расширение комплекса профилактических мер в рамках диспансеризации с целью сохранения и восстановления репродуктивного здоровья военнослужащих женского пола с учетом воздействия неблагоприятных факторов военного труда [76].

1.3. Особенности состояния здоровья военнослужащих женского пола

1.3.1. Структура гинекологической заболеваемости в Вооруженных силах Российской Федерации

Анализ состояния здоровья женщин и профилактика их заболеваний являются приоритетными направлениями развития отечественного здравоохранения [86]. Особое внимание этой проблеме отводится в ВС, что связано с увеличением численности военнослужащих-женщин в течение последних лет [12].

Предпосылками к этому послужило распоряжение Правительства Российской Федерации от 21 июля 2008 г. №1043р и приказ Министра обороны РФ от 29 июля 2008 г. №3415, на основании которого был создан Московский кадетский корпус «Пансион воспитанниц Министерства обороны Российской Федерации». Воспитанницами Пансиона являются дети военнослужащих, проходящих военную службу в отдаленных военных гарнизонах, из неполных и многодетных семей, дочери погибших военнослужащих и участников боевых действий, награжденных государственными наградами за выполнение воинского долга [44]. Кроме того, было разрешено и организовано обучение женщин в ВВОО МО РФ. По состоянию на 2018 год численность военнослужащих женского пола в Российской армии достигла более 35 000 человек, из них 2600 женщин служат в офицерском чине [45].

Постоянное увеличение количества военнослужащих женского пола диктует необходимость разработки, создания и широкого внедрения системы медицинского обеспечения с учетом физиологических особенностей женского организма. В тоже время следует констатировать факт низкого охвата плановыми профилактическими осмотрами военнослужащих, что подтверждается отчетами Главных гинекологов округов, флотов, видов и родов войск ВС РФ [85].

По представленным данным в отчетном 2014 году показатели профилактической работы акушерско-гинекологической службы не охватывали необходимого объема военнослужащих (материалы, представлявшие в отчетах и докладах в периоды с 2015 по 2018гг, свидетельствуют об отсутствии значимой динамики по этим показателям). Профилактические осмотры прошли 8290 (23,7%) военнослужащих женского пола. Важно отметить, что преимущественно программе профилактических осмотров были подвержены женщины из крупных региональных и федеральных центров. Состояние женского здоровья в отдаленных гарнизонах изучено недостаточно.

Согласно полученным отчетным данным, в 2013 году в структуре гинекологической патологии военнослужащих женского пола наибольший удельный вес заняли воспалительные заболевания органов малого таза, что составило 39,2% случаев. В 2014 году их число возросло до 41,1% случаев.

На втором месте по частоте встречаемости выявлялись заболевания шейки матки: в 12,2% случаев в 2013 г. (в 2014г – 14,2%). Далее, в порядке убывания – дисфункция яичников встречалась в 15,8% случаев (в 2014г. – 10,3%), эндометриоз – в 9,4%; нарушения менопаузы и другие нарушения в околomenoпаузальном периоде – в 5,6% (в 2014 году – в 4,8% и 3,6% соответственно). Остальная патология гинекологического профиля у военнослужащих-женщин составила менее 4% [84].

Таким образом, можно говорить о высокой доле инфекционных гинекологических заболеваний в рядах ВС РФ. Важно отметить, что в литературе встречаются единичные публикации, посвященные изучению структуры воспалительных заболеваний женских половых органов у военнослужащих ВС

РФ, а также путях их элиминации и профилактики. В тоже время, большое число патологий шейки матки и данные иностранной литературы позволяют задуматься о возможном высоком риске инфицирования ВПЧ и развития ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Подтверждением этого тезиса служат материалы исследования, проведенного в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Чернявской Т.П. (2004). Автором было выполнено контролируемое исследование 266 пациенток, из которых 132 были военнослужащими и 73 члены семей военнослужащих. Выяснилось, что по результатам цервикального скрининга, патологические изменения были выявлены в 16,2% случаев, причем 1/3 из них (37,2%) составляли цервикальные интраэпителиальные неоплазии. РШМ был диагностирован у одной пациентки (2,3%) [78].

1.3.2. Распространенность инфекций, передаваемых половым путем и ВПЧ-ассоциированных заболеваний у военнослужащих

Представленные в литературе данные свидетельствуют о том, что военнослужащие относятся к группе населения, подвергающейся особому риску передачи заболеваний, передаваемых половым путем [66, 92, 207]. В мирное время уровень распространения ИППП среди военнослужащих в 2-5 раз выше, чем среди гражданского населения, а в периоды военных конфликтов эта разница может возрасти в несколько раз [27]. Для изучения причин высокого риска инфицирования ИППП были проведены ряд исследований. Так, в результате сравнительного исследования моделей сексуального поведения военнослужащих, проведенного недавно во Франции, Англии и США, показало, что, во-первых, большинство военнослужащих, подверженных риску заражения ИППП – это сексуально активные лица в возрасте от 15 до 24 лет; во-вторых, участие в военных и миротворческих акциях, практика командирования в воинские части, связанные с длительным пребыванием вне дома, семьи и привычного окружения, вызывает у военнослужащих чувство одиночества, эмоциональный стресс, и, как

следствие, побуждает воспользоваться услугами коммерческого секса; в третьих, наличие особо уязвимых групп военнослужащих – молодые сексуально активные незамужние военнослужащие [6].

Важно учитывать тот факт, что женщины больше, чем мужчины, восприимчивы к ИППП. При этом заболевания у них длительное время могут носить бессимптомный характер, что затрудняет их диагностику. Так, данные многолетних исследований V. Goyal et al. (2012), специализирующихся на проблемах женского здоровья среди военнослужащих, показали, что распространенность ИППП среди женщин-военнослужащих в 7 раз выше, чем среди гражданского населения. Это привело к повышению процента женщин, страдающих патологией шейки матки, в том числе дисплазией шейки матки на фоне ВПЧ, в сравнении с общей популяцией женщин. Такая отрицательная тенденция ассоциировалась с низким использованием барьерных методов контрацепции (33%), а также рискованной сексуальной поведением в виде сексуальных контактах в состоянии алкогольного опьянения (31%) [207].

Другими исследователями были показаны гендерные различия в сексуальном поведении, как фактора риска распространения ИППП. Так, мужчины чаще, чем женщины использовали барьерные методы контрацепции (43 против 32%) и были в большей мере привержены к промискуитету (25% мужчин сообщили о наличии 5-и и более половых партнеров за последние 12 месяцев против 9,3% женщин). Причинами такого рискованного сексуального поведения, по результатам анкетирования, были алкогольное и наркотическое опьянение и нервно-психический стресс, связанный с длительным развертыванием воинской базы в отдаленности от дома. Причем, если первую причину указало одинаковое количество мужчин и женщин, то стресс больше был свойственен женщинам. В итоге заболеваемость ИППП у женщин оказалась выше, чем у мужчин – 6,9 и 4,2% соответственно [195]. Проблема сексуальных взаимоотношений мужчин и женщин в районе боевых действий чрезвычайно важная и крайне этическая. Стрессовые ситуации, нервно-психическое напряжение, имеющие место в военных условиях, требуют психологической «разрядки», которой в высоком

проценте случаев становится незащищенный секс, а иногда и сексуальное насилие. Исследования данной направленности были проведены в ходе чеченской военной компании. В итоге наблюдения 42-х военнослужащих-женщин было установлено, что женщины, оказавшись в районе боевых действий, стремятся создать долгосрочные отношения с постоянным половым партнером. В противном случае, они могут стать объектом сексуального домогательства (о чем сообщили 12-15% военнослужащих-женщин), а иногда открытого насилия [65].

Распространенность ИППП и, в частности ВПЧ, среди военнослужащих обуславливает высокие риски развития онкогинекологических заболеваний. Американскими учеными A.G. Sadler, M.A. Mengeling (2011) было проведено перекрестное ретроспективное исследование 999 военнослужащих-женщин с целью оценить влияние факторов военной службы и сексуального насилия на наличие атипических типов мазков при цервикальном скрининге. Более половины пациенток (57%) сообщили о наличии у них патологии шейки матки, 16% из них имели ASCUS или LSIL. Почти 2/3 женщин (62%) заявили, что регулярно подвергались сексуальному насилию, а 1/3 (32%) пожаловались на непристойное поведение и оскорбления со стороны вышестоящего руководства. Атипический тип мазка у данного контингента обследуемых составлял 63% и 51% соответственно [182].

Другая группа ученых из США E.M. Stafford с соавт. (1996) провела широкомасштабное обследование женщин-курсантов летнего военного лагеря ROTC на наличие ВПЧ высокого онкогенного риска. В исследовании участвовали 332 курсанта, средний возраст которых составлял 21,9 лет. Согласно результатам обследования, инфицированность ПВИ высокоонкогенными типами среди курсантов составила 60%, низкого онкогенного риска – 8%. По данным цервикального скрининга, в 7,8% случаев был выявлен атипический тип мазка (ASCUS, LSIL, HSIL), что послужило поводом для выполнения кольпоскопии с биопсией. Данные гистологического исследования в 96% случаев подтвердили наличие ВПЧ инфекции в представленных биоптатах [194].

Таким образом, анализ литературных данных показал, что военнослужащие имеют высокий риск инфицирования ИППП и, в частности, ПВИ. В то же время, целенаправленных исследований по изучению ИППП среди военнослужащих-женщин ВС РФ до настоящего времени не проводилось. Все это подтверждает актуальность исследования структуры заболеваемости ИППП и ВПЧ-ассоциированных заболеваний в рядах ВС РФ, а так же разработки программы по их профилактике.

1.4. Профилактика папилломавирусной инфекции и ВПЧ-ассоциированных заболеваний

В настоящее время не разработаны доступные и надежные методы лечения ВПЧ, за исключением хирургического удаления аномальной ткани с места клинических проявлений [43, 160]. Ученые отмечают, что в случае рецидивирующего респираторного папилломатоза папилломы могут сохраняться годами или десятилетиями с регулярным рецидивом после лечения [110, 120].

Большинство исследователей признают, что эффективной борьбой с ВПЧ и, как следствие, ранним развитием CIN и РШМ, является своевременная профилактика ПВИ. Профилактика ВПЧ и РШМ основана на двух подходах: первичном и вторичном. Основной стратегией являются регулярные иммунизации против ВПЧ, а второй стратегией является скрининг групп населения, подвергающихся риску, или иммунизированных для снижения, связанных с ВПЧ онкологических заболеваний.

Большой вклад в это направление в 2013 году внесла ВОЗ, которая объявила о Глобальном плане действий по профилактике и борьбе с неинфекционными заболеваниями 2013-2030 гг. Этот план направлен на сокращение смертности от рака, сердечно-сосудистых заболеваний, диабета и хронических заболеваний органов дыхания на 25%. Среди прочих для решения поставленных задач ВОЗ было разработано руководство по профилактике и борьбе с РШМ, куда в частности вошли вакцинация и скрининг [29, 154].

1.4.1. Первичная профилактика папилломавирусной инфекции

Первичная профилактика ВПЧ подразумевает собой меры, предупреждающие заболевание. К ним относятся образовательные и просветительные программы, как для населения, так и для медицинских работников, а также вакцинация [23, 146].

Одним из последних достижений современной медицины является создание вакцин для первичной профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний [189]. Полученные на сегодняшний день данные клинических исследований свидетельствуют о том, что вакцинация может позволить осуществить профилактику до 70% случаев РШМ в мире [118, 203]. В основе разработанных вакцин для профилактики ВПЧ 16-го и 18-го типов лежит изобретенная и синтезированная австралийскими учеными рекомбинантная вирусоподобная частица. Она не содержит ДНК вируса, что делает ее инфекционно интактной, однако позволяет стимулировать выработку нейтрализующих ВПЧ антител [176, 186, 190]. В 2006 году Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) была зарегистрирована первая профилактическая квадριвалентная вакцина Гардасил, способствующая выработке иммунитета против двух самых высокоонкогенных типов ВПЧ – 16-го и 18-го и двух типов низкого риска – 6-го и 11-го. Через год была одобрена двухвалентная вакцина Церварикс против двух типов ВПЧ – 16-го и 18-го [96, 157]. На сегодняшний день их эффективность подтверждена результатами масштабных рандомизированных клинических исследований, которые демонстрируют почти 100% профилактическую эффективность у ВПЧ-негативных женщин 15-25 лет [132, 187, 215, 193]. В 2014 году были опубликованы результаты многолетнего динамического наблюдения, в котором принимали участие 1781 человек молодого возраста обоих полов в возрасте от 9 до 15 лет и группа плацебо в количестве 482 человек. Они получали вакцину Гардасил по схеме «1-2-6». По данным протокольного анализа, эффективность вакцинации в плане профилактики ВПЧ-инфекции 16 и 18-го типов составила

почти 94% [128]. В России вакцина Гардасил была зарегистрирована в ноябре 2006 года (ЛС-002293 от 24.11.2006), Церварикс в августе 2008 года (ЛСР-006423/08 от 11.08.2008) [19, 58].

Вакцина Гардасил предназначена для профилактики инфекционных процессов, вызванных ВПЧ 6,11,16,18 типов. Вакцина была получена методом выделения из культуры рекомбинантных дрожжевидных грибов, имеет в своем составе алюминиевый адьювантный компонент и разработана для профилактики образования генитальных кондилом и развития РШМ. Эта вакцина рекомендована для иммунизации девочек и женщин от 9 до 45 лет, а также мальчиков и мужчин в возрасте от 9 до 26 лет [18, 105, 151, 152]. Вакцина Церварикс разработана для профилактики инфекционных процессов, вызванных ВПЧ 16, 18 типов. При создании препарата был использован новый тип адьюванта – ASO4. Данная вакцина рекомендована для иммунизации девочек и женщин от 10 до 25 лет [106, 141, 199].

На основании клинических исследований, проведенных к настоящему времени, установлено, что поствакцинальная защита Церварикс составляет 8,4 года, а квадριвалентной Гардасил – 5 лет. Также, согласно данным опубликованных исследований, эти вакцины имеют выраженный перекрестный защитный эффект в отношении других типов ВПЧ, не входящих в состав вакцин [140, 158].

В декабре 2014 года FDA одобрила девятивалентную вакцину Гардасил-9, которая содержит антигены к 9-ти типам ВПЧ (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58). Она рекомендована девочкам и женщинам от 9 до 26 лет, мальчикам от 9 до 15 лет. Клинические исследования показали 97% эффективность в отношении заболеваний, ассоциированных с ВПЧ 31, 33, 45, 52, 58 типов. Ожидается, что данная вакцина повысит эффективность четырехвалентной вакцины относительно РШМ с 70 до 90% [54, 126, 161, 174]. На сегодняшний день вакцинация против ВПЧ является официально одобренной во многих странах. Так, США, Канада, Австралия, Япония, страны Евросоюза, некоторые страны Юго-Восточной Азии и Латинской Америки включили вакцинацию против ВПЧ в национальные

календари иммунизации. К марту 2017 года 71 страна внедрила вакцину для иммунизации девочек, а 11 стран для вакцинации мальчиков [90, 216].

В Великобритании с 2008 года проводят иммунизацию девочек и женщин в возрасте до 18 лет с целью защиты их от будущего риска развития РШМ. При этом высокий охват женского населения был достигнут в течение первого года вакцинации – полный курс получили 80,1% всей целевой популяции [202]. В Австралии, которая была одной из первых, где внедрили вакцинацию, показатель заболеваемости РШМ с 2007 по 2011 гг. снизился с 13,2 до 4,9 на 100 тыс. населения [119].

Анализ доступных литературных источников по вакцинации против ВПЧ военнослужащих женского пола показал ограниченность печатных ресурсов по данной теме. Так, в одном исследовании, проведенном ВС США в 2013 году, было установлено, что ВПЧ является наиболее распространенной ИППП среди военнослужащих ВС США. В основном эта инфекция имела клинические формы – экзофитные кондиломы. В ходе исследования, военнослужащим вводили вакцинный препарат Гардасил. Применение вакцины Гардасил привело к значительному снижению количества генитальных бородавок, что подтверждает эффективность квадριвалентной вакцины в отношении 6 и 11-го типов ВПЧ. Следует отметить, что в ходе данного клинического эффективного исследования, вакцинация против ВПЧ была внесена в календарь прививок Министерства обороны США [167].

Таким образом, клиническая эффективность вакцин подтверждена результатами рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований, прошедших III фазу. Учитывая эволюцию вируса, результаты массовой вакцинации против злокачественных заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, мы увидим через 15-20 лет, но уже сейчас есть первые данные о профилактической эффективности вакцин в виде исчезновения генитальных кондилом и снижения частоты CIN III [155]. В сравнении с другими странами, в РФ вакцинация против ВПЧ не входит в Национальный календарь профилактических прививок. С момента регистрации в 2006 году вакцин в

России, в рамках отдельных региональных программ в Москве и Московской области, Перми, Тюмени, Екатеринбурге, Ханты-Мансийском автономном округе и Смоленске была проведена иммунизация более 18000 девочек в возрасте 12-13 лет. В 2013 году по результатам проведенной иммунизации четырехвалентной вакциной было зарегистрировано снижение заболеваемости аногенитальными кондиломами на 42,0% [31].

1.4.2. Вторичная профилактика ВПЧ-ассоциированных заболеваний

Вторичная профилактика ВПЧ-ассоциированных заболеваний представляет собой раннее выявление ПВИ и предраковых патологических состояний с помощью ВПЧ-тестирования и цервикального скрининга с последующим лечением [22, 143].

Сегодня во многих странах мира внедрены программы цервикального скрининга, которые позволяют диагностировать неопластический процесс на ранних стадиях развития [99, 135, 178]. Частота и периодичность цитологического скрининга в разных странах различны и зависят от бюджета страны. В США принято проводить ежегодный цитологический скрининг всем женщинам, начиная с возраста сексуальной активности или с 18 лет. При этом ежегодному цитологическому скринингу подвергается большая часть женского населения [162]. В Финляндии, где по последним данным, ввиду широкого охвата (80%) населения скринингом, самый низкий уровень смертности от РШМ, цитологический скрининг проводится с интервалом 5 лет среди женщин 30-60 лет [208]. В Великобритании скрининг охватывает всех женщин в возрасте от 25 до 64 лет. В группе женщин моложе 50 лет скрининг проводится 1 раз в 3 года, а в группе старше 50 лет – 1 раз в 5 лет. Программа скрининга в Великобритании является социально интегрированной, что позволило обеспечить широкий охват населения и, в период с 1988 по 1997 гг., снизить уровень первичной заболеваемости РШМ на 42%. В настоящее время данная программа позволяет предотвратить до 80% случаев возникновения РШМ [70, 145]. Согласно

рекомендациям ВОЗ, женщины должны проходить регулярный скрининг начиная с 25 лет. Более молодых женщин следует включать только после того, когда уже охвачена группа женщин, более старшего возраста и самого высокого риска. Рекомендуемая периодичность проведения скрининга: 3-летний интервал для женщин в возрасте 25-45 лет и 5-летний интервал для женщин старше 50 лет [108].

В Российской Федерации Министерством здравоохранения с 2017 года регламентированы клинические рекомендации – «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака», согласно которым, цервикальный скрининг следует проводить в возрасте 21-29 лет с интервалом в 3 года, в 30-69 лет – цервикальный скрининг совместно с ВПЧ-тестированием не реже 1 раза в 5 лет [22].

Необходимо отметить, что скрининг РШМ в настоящее время оказался эффективным только в развитых странах, выделяющих достаточное количество финансовых средств, для подобного рода программ. Однако, даже активная тактика развитых стран в отношении скрининга РШМ остается недостаточной. В 2008 году в странах Евросоюза было зарегистрировано 54517 случаев РШМ и 24874 случаев смерти [127]. Согласно прогнозам ВОЗ, если такая тенденция сохранится, то к 2030 году смертность от РШМ возрастет на 45% [136]. Что касается РФ, то, к сожалению, на сегодняшний день в России отсутствует общегосударственная программа скрининга, а основу профилактики РШМ составляет оппортунистический скрининг с интервалом 1-5 лет, где задействовано не более 30% женского населения.

В Вооруженных силах Российской Федерации основной составляющей лечебно-профилактических мероприятий является диспансеризация. Основными задачами диспансеризации военнослужащих являются своевременное раннее выявление признаков заболеваний, предупреждение рисков их развития и реализация всех лечебно-профилактических мероприятий, назначаемых военнослужащим, в том числе мероприятий первичной и вторичной профилактики [26]. В соответствии с Временными инструкциями по организации

проведения диспансеризации, профилактических и лечебно-оздоровительных мероприятий диспансерного наблюдения военнослужащих ВС РФ от 29.12.2018г., военнослужащим женского пола проводится ежегодное углубленное и контрольное медицинское обследование, куда входит цитологическое исследование соскобов с экзо - и эндоцервикса [49, 50].

1.5. Заключение

Таким образом, высокую актуальность приобретает изучение распространенности урогенитальных инфекций и ВПЧ-ассоциированных заболеваний среди военнослужащих женского пола в рядах ВС РФ, а так же разработка комплекса мероприятий по их диагностике и профилактике. Представленные в литературе результаты немногочисленных исследований, проведенных среди военнослужащих-женщин ВС РФ и других стран, свидетельствуют о том, что такие факторы риска, как военная служба, повышенное психоэмоциональное напряжение, рисковое сексуальное поведение, позволяют отнести данный контингент населения к группе риска по заболеваемости РШМ. Учитывая изложенное, представляется необходимым дальнейшее изучение актуальной проблемы распространенности ВПЧ у военнослужащих-женщин, проведение анализа предрасполагающих этиологических факторов, особенностей течения заболевания, разработки комплекса профилактических мероприятий и их внедрение в повседневную практику.

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

2.1. Характеристика клинических наблюдений

Для реализации цели и задач диссертационного исследования изучены результаты обследования 582 женщин, наблюдавшихся на кафедре акушерства и гинекологии им. А.Я. Крассовского ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ в период с 2010 по 2016 годы включительно. Из них 510 (87,6%) женщин – военнослужащие (1 и 2 группы), а 72 (12,4%) женщины (3 группа) были из числа гражданского населения. Все военнослужащие женского пола (510 человек), включенные в диссертационное исследование, являлись обучающимися ВВОО МО РФ Санкт-Петербургского гарнизона (таблица 3).

Таблица 3 – Распределение пациентов в зависимости от военной принадлежности и родов войск

Профиль	Число пациентов	
	абс.	%
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова	230	45,1
Военно-космическая академия им. А.Ф. Можайского	196	38,4
Военный институт физической культуры	59	11,6
Военный транспортный институт железнодорожных войск	25	4,9
Итого	510	100,0

Преимущественно в исследование были включены обучающиеся сухопутных войск – 314 (61,6%) женщины. Военнослужащие космических войск представлены 196 (38,4%) курсантками. По условиям труда, содержанию и иным факторам военно-профессиональной деятельности военнослужащие ВВОО не различались. Таким образом, в дальнейшем анализе не учитывалось разделение военнослужащих по родам войск и месту несения службы.

Возраст пациенток колебался от 18 до 25 лет и в среднем составил 18,6 года \pm 1,4 лет. Выбор данной возрастной категории военнослужащих женского пола обусловлен следующими обстоятельствами. Согласно статистическим данным, в возрасте до 25 лет отмечаются наиболее высокие факторы риска инфицирования ВПЧ и иными ИППП: промискуитет (раннее начало половой жизни, частая смена половых партнеров) и биологическая незрелость шейки матки. Соответственно, профилактика ПВИ целесообразна у них до контакта с ВПЧ [25, 74, 82, 219].

Важным является и тот факт, что раннее начало половой жизни в сочетании с ВПЧ-инфекцией увеличивает риск развития РШМ и ВПЧ-ассоциированных гинекологических заболеваний в молодом, трудоспособном возрасте в 22 раза. У девушек, начавших половую жизнь в 15 лет, злокачественное поражение способно развиться к 18-20 годам [14, 71].

Таким образом, анализ состояния здоровья у молодых женщин и разработка профилактических мероприятий в отношении ВПЧ-ассоциированных заболеваний у этой возрастной категории лиц является актуальной проблемой современной медицины.

Согласно проведенному опросу и данным физикального осмотра пациенток, было выявлено, что 46,9% военнослужащих-женщин вели половую жизнь до первичного обращения за консультативно-диагностической помощью на кафедру акушерства и гинекологии (таблица 4).

Таблица 4 – Число сексуально-активных и неактивных женщин на момент включения в исследование (1 группа)

Начало половой жизни на момент поступления на военную службу	Число военнослужащих-женщин	
	абс.	%
Да	225	46,9
Нет	255	53,1
Итого	480	100,0

Важным представлялся анализ данных возраста начала половой жизни и использования методов контрацепции. Опрос сексуально-активной, на момент начала исследования, когорты пациенток показал, что средний возраст начала половой жизни составил 17,3 года. Из них 130 (57,7%) женщин сообщили о сексуальном дебюте в возрасте 14-16 лет, оставшиеся 95 (42,3%) начали половую жизнь после 17 лет.

Анализ количества половых партнеров у сексуально-активной группы военнослужащих показал, что 57 (25,3%) курсанток имели только одного полового партнера, 95 (42,2%) – двух половых партнеров, и 73 (32,5%) – трех и более половых партнеров.

Не менее важным фактором риска развития и персистенции ИППП, и ВПЧ в частности, является анализ применяемых методов контрацепции. Полученные нами данные показали, что наиболее часто использовался метод барьерной контрацепции – 208 (92,4%) случаев.

Такие факторы, как начало половой жизни, способы контрацепции и количество половых партнеров использовались при определении степени риска инфицирования и прогрессирования ВПЧ у военнослужащих женского пола.

Обследование всех включенных в научную работу пациенток проводилось с периодичностью 1 раз в год. По результатам проведенного через 1 год обследования было установлено, что половую жизнь вели 375 (78,1%) женщин (таблица 5). Еще через 1 год все 100,0% наблюдаемых курсанток были сексуально-активными.

Таблица 5 – Число сексуально-активных и неактивных женщин через 1 год наблюдения (16 подгруппа)

Начало половой жизни через 1 год	Число военнослужащих-женщин	
	абс.	%
Да	150	58,8
Нет	105	41,2
Итого	255	100,0

Таким образом, достоверно установить длительность половой жизни до момента инфицирования ВПЧ высокого онкогенного риска у сексуально-активных пациенток не представлялось возможным – в 46,9% случаев. У этой когорты пациенток определялась структура и динамика развития ПВИ. У тех 53,1% наблюдаемых курсанток, старт половой активности которых произошел в период диссертационного исследования, были также определены сроки инфицирования ВПЧ.

Сексуально-активным пациенткам проводилось скрининговое ВПЧ-тестирование с определением количества вирусной ДНК, выполнялось обследование на ИППП, наличие гинекологических и онкологических заболеваний. Данные о первичной инфицированности пациенток ВПЧ на момент включения в диссертационное исследование представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Инфицированность ВПЧ среди сексуально-активных пациенток на начало исследования

Инфицированность ВПЧ	Военнослужащие (подгруппа 1а)		Гражданские (контрольная группа)	
	абс.	%	абс.	%
ВПЧ-положительный	53	23,6	15	20,8
ВПЧ-отрицательный	172	76,4	57	79,2
Итого	225	100,0	72	100,0

Как видно из таблицы, на начало проведения диссертационного исследования 23,6% военнослужащих-женщин из подгруппы 1а были инфицированы ВПЧ. Большинство женщин – 76,4% при первичном обследовании имели отрицательный результат ПЦР на наличие ВПЧ высокого онкогенного риска. Данные по инфицированности ВПЧ у военнослужащих пациенток 1а подгруппы были статистически сопоставимы с результатами, полученными при обследовании пациенток контрольной группы 3 группы – 23,6% и 20,8% соответственно.

Помимо выявления инфицированности ВПЧ, в анализируемых группах оценивалось наличие у пациенток гинекологических заболеваний. Проведенное исследование показало наличие патологии у 51,3% включенных в исследование военнослужащих женского пола. Частота гинекологических заболеваний у обследованных пациенток на начало исследования представлена в таблице 7.

Таблица 7 – Частота гинекологических заболеваний у обследованных больных

Гинекологические заболевания	Группы наблюдения								F	p
	1а группа n-225		1б группа n-255		2 группа n-30		3 группа n-72			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Микотический вагинит	59	10,1	43	7,4	6	1,03	9	1,5	3,22	0,012
Неспецифический вагинит	36	6,2	29	4,9	4	0,68	4	0,68	3,54	0,023
Бактериальный вагиноз	44	7,6	23	3,95	6	1,03	9	1,5	4,12	0,049
Полип эндометрия	8	1,4	–	–	–	–	6	1,03	-	-
Полип цервикального канала	9	1,5	–	–	–	–	3	0,5	-	-
Киста яичника (функциональная)	19	3,2	12	2,12	3	0,5	2	0,3	3,32	0,0312
Нарушение менструального цикла	31	5,3*	22	3,9	3	0,5	4	0,68	4,76	0,021
Эктопия шейки матки	88	15,1	–	–	–	–	10	1,7	-	-
Лейкоплакия шейки матки	11	1,9	–	–	–	–	1	0,2	-	-

На первом месте среди гинекологических заболеваний вне зависимости от

группы наблюдения были воспалительные и дисбиотические заболевания влагалища: микотический вагинит, неспецифический вагинит, бактериальный вагиноз. На их долю приходилось до 43,0% от всех выявленных заболеваний женских половых органов у военнослужащих. На втором месте находились доброкачественные заболевания шейки матки, которые проявлялись в 17,0% случаев. На долю остальных заболеваний приходилось 18,4%. Важно отметить, что частота выявленных гинекологических заболеваний статистически значимо не различалась между пациентками подгрупп 1а и 1б. Во 2-й группе их частота была значительно ниже – 3,8%. Число одновременно выявленных гинекологических заболеваний не отличалось у пациенток в различных анализируемых группах. По структуре гинекологических заболеваний контрольная группа (гражданские лица) не отличалась от анализируемых военнослужащих.

Оценка состояния здоровья всех включенных в исследование женщин показала, что частота и структура выявленной, наиболее часто встречающейся, сопутствующей патологии представлена в таблице 8. В ходе исследования нами проводился анализ частоты инфицированности ВПЧ высокого онкогенного риска и наличия диагностированных соматических заболеваний.

Таблица 8 – Структура сопутствующих заболеваний у военнослужащих (n=510)

Сопутствующий диагноз	Число больных	
	абс.	%
Болезни крови и кроветворных органов		
Анемии, связанные с питанием	37	7,3
Железодефицитная анемия	42	8,2
Заболевания органов дыхания		
Хронический тонзиллит	7	1,4
Вазомоторный ринит	11	2,2
Искривление перегородки носа	23	4,5

Сопутствующий диагноз	Число больных	
	абс.	%
Болезни глаза и его придаточного аппарата		
Миопия	46	9,0
Заболевания эндокринной системы		
Гипотиреоз	31	6,1
Аутоиммунный тиреоидит	8	1,6
Заболевания желудочно-кишечного тракта		
Дискинезия желчевыводящих путей	24	4,7
Гастрит/гастродуоденит	47	9,2
Прочее		
Болезни нервной системы	33	6,5

Чаще остальных встречались болезни крови и кроветворных органов – 15,5% (анемии, связанные с питанием, железодефицитная анемия), заболевания желудочно-кишечного тракта – 13,9% (дискинезия желчевыводящих путей, гастродуоденит, гастрит), заболевания эндокринной системы – 7,7% (аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз) и болезни нервной системы – 6,5%. Болезни глаза и его придаточного аппарата были диагностированы у 9,0% наблюдаемых женщин. Однако нами не проводилась оценка взаимозависимости между диагностированными ВПЧ и заболеваниями органов зрения. Другая патология встречалась в единичных наблюдениях. В структуре сопутствующих заболеваний у гражданских лиц (3 группа) отмечалось меньшее число болезней крови и кроветворных органов, а также заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Структура предъявляемых пациентками при первичном обследовании жалоб представлена в таблице 9.

Таблица 9 – Частота и структура симптомов у обследованных больных

Жалобы (клинические симптомы)	Военнослужащие (n=510)		Гражданские (n=72)	
	абс.	%	абс.	%
Бели	94	18,5	11	15,2
Зуд и жжение в области промежности	58	11,3	6	8,3
Нарушение менструального цикла	49	9,6	4	5,5
Наличие «бородавок» в области промежности	31	6,1	3	4,2
Дизурия	34	6,7	4	5,5
Другие	13	2,5	2	2,7

Из всех обследованных женщин жалобы, указывающие на возможное гинекологическое заболевание, предъявляли 255 (43,9%) пациенток. Чаще остальных пациентки из числа военнослужащих отмечали наличие белей, жжения и зуда в области промежности, нарушение менструального цикла – 39,4% случаев. Значительно реже встречались жалобы на наличие «бородавок» в области промежности, дизурии и других проявлений. При осмотре кондиломы вульвы и влагалища были выявлены в 8,4% случаев.

Важно отметить, что в большинстве случаев пациентки отмечали наличие у них двух и более симптомов заболеваний (таблица 10).

Таблица 10 – Число одновременно предъявляемых жалоб от одной обследованной пациентки

Число одновременно предъявляемых жалоб от одной обследованной	Число больных	
	абс.	%
Одна жалоба (клинический симптом)	72	12,3
Две жалобы (клинических симптомов)	61	10,5
Три и более жалоб (клинических симптомов)	48	8,2

Отсутствие значимых различий между группами военнослужащих-женщин (1а группа) и гражданскими лицами (3 группа) на момент начала исследования подтверждают однородность сравниваемых групп.

2.2. Статистическая обработка полученных данных

С целью верификации значимых для ВПЧ-ассоциированных заболеваний анамнестических, клинических и лабораторно-инструментальных признаков была разработана карта обследования больных на базе Excel 2000. Вся полученная по результатам диагностики информация заносилась в формализованную карту и хранилась в распределенных по потокам информации базах данных.

Статистическую обработку материала производили с использованием программных средств пакета STATISTICA 6 for Windows (Copyright © StatSoft Inc.). После подготовки массива, включающего в себя поиск и исправление ошибок, массив импортировался в пакет STATISTICA с конвертированием в STA-файл и далее обрабатывался в соответствии с поставленной задачей. Графическое представление полученных результатов получали с использованием пакетов STATISTICA 6, Microsoft® PowerPoint 2000, Microsoft® Excel 2000 (Windows XP). Использовали только лицензионные версии программного обеспечения.

Сравнительный анализ количественных переменных, характеризующих клинико-лабораторные особенности, проводили методами описательной статистики с использованием критерия Фишера. Для реализации непараметрического метода использовали модуль Nonparametrics/Distrib ППП Statistica 6 for Windows.

При сравнении более двух групп пациентов по одиночным показателям, имеющим распределение, близкое к нормальному, использовался однофакторный дисперсионный анализ ANOVA и критерий множественных сравнений Шеффе. При этом значение F-критерия расчётное и критическое указано в таблицах. Уровень значимости сравнений при всех расчётах составил $p \leq 0,05$. В случае

показателей, имеющих распределение отличное от нормального или при малых численностях подгрупп, использовались непараметрические критерии Манна-Уитни (для сравнения двух групп) или Краскела-Уоллиса с множественными сравнениями средних рангов (для сравнения трех и более подгрупп).

Уровень надежности данных для вычисления доверительного интервала, вычисленный по суммам ГЭ ВПЧ за три года и сумме вредных факторов службы составил 95% и описывает предельную ошибку выборки, оцененную с заданным уровнем значимости 0,05%. Таким образом, сравнения являются достоверными, а ошибка наблюдений в выборке является статистически допустимой.

В задачи регрессионного анализа входил выбор типа модели (формы связи), установление степени влияния независимых переменных на зависимую и определение расчетных значений зависимой переменной (функции регрессии).

Результатом регрессионного анализа стало определение аналитического выражения между факторным признаком (x – число вредных факторов) и результативным признаком (y – сумма ГЭ ВПЧ за три года). Расчет параметров a_0 и a_1 уравнения линейной регрессии проводился по формуле $y = a_0 + a_1x$. В дальнейшем выполнена проверка его адекватности исследуемым фактическим данным.

Качество модели оценивается стандартным для математических моделей образом, по адекватности на основе анализа остатков регрессии. Анализ остатков позволяет получить представление, насколько хорошо подобрана сама модель и насколько правильно выбран метод оценки коэффициентов.

Независимость остатков проверяется с помощью критерия Дарбина-Уотсона.

$$d = \frac{\sum_{t=2}^N [e(t) - e(t-1)]}{\sum_{t=1}^N e(t)^2}$$

Если $d > 2$, то возникает предположение об отрицательной автокорреляции в остатках и тогда с критическими значениями сравнивается не d , а $4 - d$ и делаются аналогичные выводы.

С целью оценки тесноты связи исследуемых признаков и значения вирусной нагрузки проведен корреляционный анализ по Пирсону.

Результаты корреляционного анализа свелись к измерению тесноты известной связи между варьирующими признаками, определению неизвестных причинных связей (причинный характер которых, должен быть выяснен с помощью теоретического анализа) и оценке факторов, оказывающих наибольшее влияние на результативный признак.

Для оценки значимости коэффициента корреляции r использован t -критерий Стьюдента, который применяется при t – распределении, отличном от нормального.

t -критерий рассчитывается по формуле:

$$t_{расч} = \frac{r\sqrt{n-2}}{1-r^2}$$

где $(n-2)$ – число степеней свободы при заданном уровне значимости $\alpha = 0,05$ и объеме выборки n .

Диссертационное исследование выполнено на кафедре акушерства и гинекологии им. А.Я. Красовского при ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ (начальник кафедры – Главный гинеколог МО РФ (начальник клиники) акушерства и гинекологии, кандидат медицинских наук, полковник медицинской службы Шмидт А.А.).

ГЛАВА 3. АНАЛИЗ ИНФИЦИРОВАННОСТИ ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА КУРСАНТОВ ЖЕНСКОГО ПОЛА САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО ГАРНИЗОНА

Анализ инфицированности военнослужащих женского пола Санкт-Петербургского гарнизона проводился с учетом определения генотипа ВПЧ и определения его вирусной нагрузки.

3.1. Инфицированность вирусом папилломы человека у сексуально-активных женщин на момент поступления на военную службу

По результатам скринингового обследования при поступлении на военную службу у 53 (23,6%) пациенток из подгруппы 1а были диагностированы различные генотипы ВПЧ. Частота выявления различных генотипов ПВИ у этой когорты больных представлена на рисунке 1.

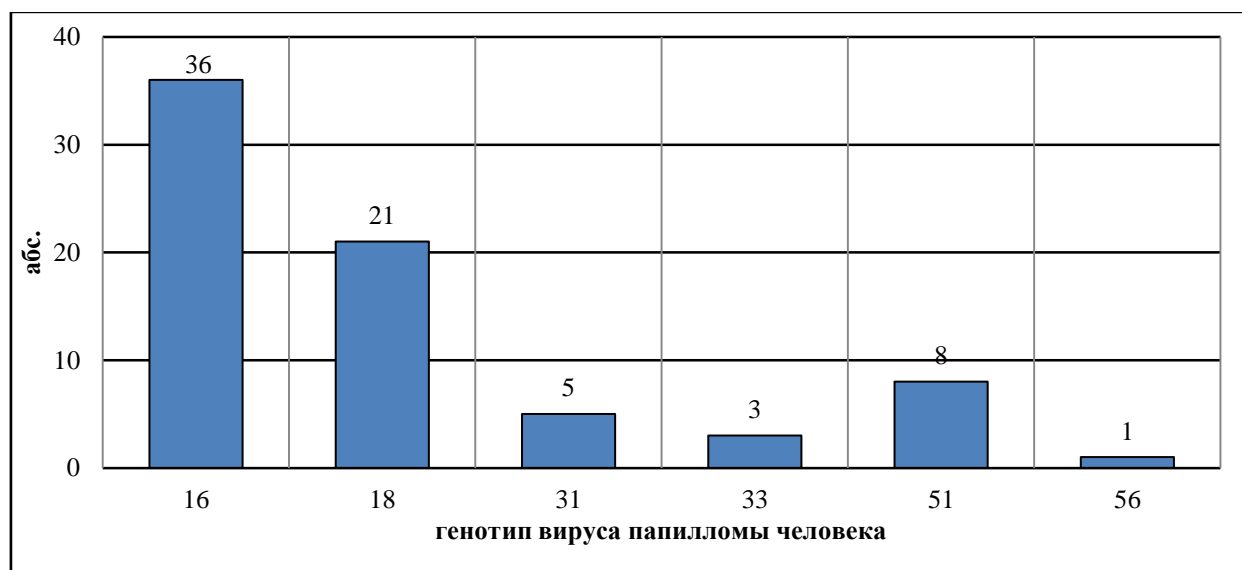


Рисунок 1 – Частота выявления различных генотипов ПВИ у пациенток подгруппы 1а

Чаще остальных выявлялись ВПЧ 16 и 18 типов, наиболее онкогенные штаммы – 48,6% и 28,4% соответственно. Значительно реже диагностировались

31, 33, 51 и 56 типы. Сочетанное инфицирование 2 типами ВПЧ было определено у 21 (39,6%) из 53 инфицированных военнослужащих-женщин.

Средняя вирусная нагрузка составила 4,09 lg (в диапазоне от 1,8 до 8,54 lg) и медиане 3,63 lg. Показатели вирусной нагрузки у пациентов с монотипом ВПЧ была выше, чем у больных, инфицированных одновременно несколькими видами вируса – 4,5 и 3,4 lg соответственно, при медиане 3,66 и 3,45 соответственно (рисунок 2).



Рисунок 2 – Вирусная нагрузка у пациентов подгруппы 1а

Сравнение количественных показателей по разновидностям ВПЧ показало, что вирусная нагрузка 16 генотипа значительно выше, чем у 18, 31, 33, 51 и 56 типов (рисунок 3). Соотношение числа вирусных частиц между 16 и 18 типами ВПЧ (16/18) составило 1,18 lg ($p = 0.0456$); между 16 и 31 генотипами – 1,62 lg ($p = 0.0548$); 16 и 33 – 1,6 lg ($p = 0.072$); 16 и 51 – 1,09 ($p = 0.0658$); 16/56 – 1,25 lg ($p = 0.0531$).

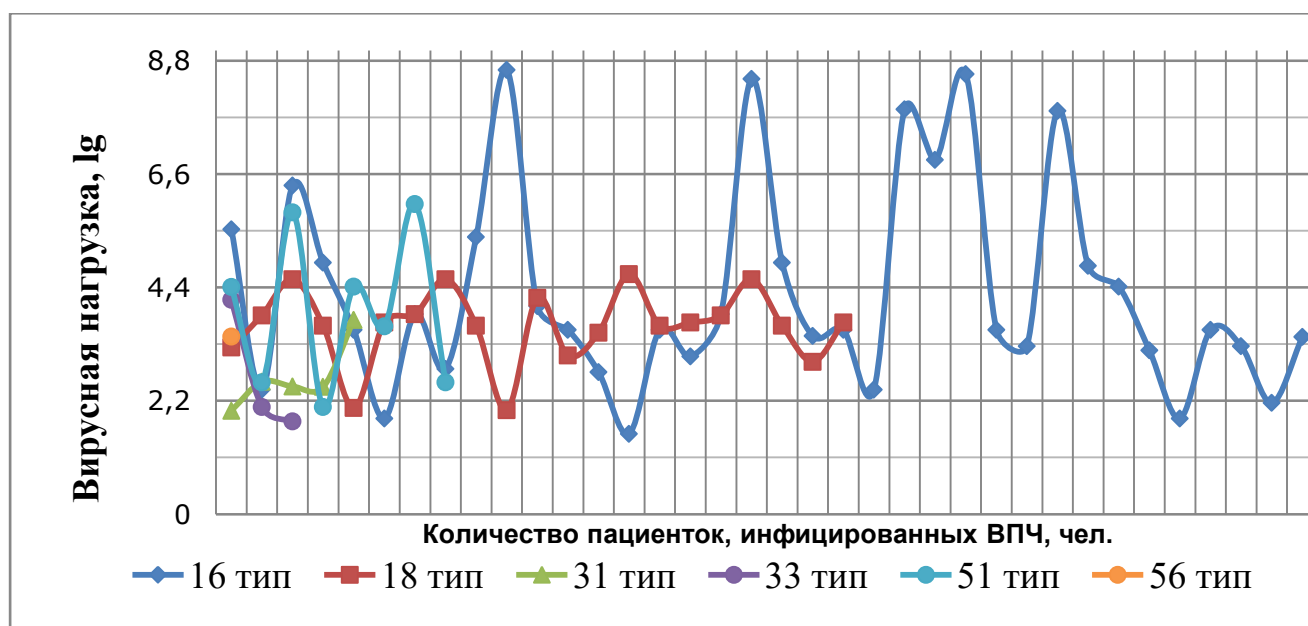


Рисунок 3 – Виральная нагрузка при различных генотипах ВПЧ

С целью оценки динамики течения и контагиозности ВПЧ все пациентки проходили ежегодное обследование. Самостоятельная элиминация возбудителя в течение первого года наблюдения была зарегистрирована у 8 женщин, что составило 15,1% от ранее инфицированных женщин.

За первый год военной службы число инфицированных различными генотипами ВПЧ курсанток из подгруппы 1а увеличилось на 26,4% и составило 72 случая. Средняя вирусная нагрузка у пациенток ранее инфицированных ВПЧ увеличилась на 10,9% и составила 4,59 lg (медиана 4,36 lg).

За второй год военной службы число пациенток, у которых была диагностирована ПВИ, увеличилось еще на 28,7%. Таким образом, общий прирост инфицированных ВПЧ за 2 года военной службы составил 47,5%. Частота элиминации вируса за 2 года составила 29,2%.

В течение последующих 3 лет наблюдения статистически значимого прироста инфицированных пациенток в подгруппе 1а не наблюдалось. Ежегодный прирост инфицированных не превышал 11,2% при ежегодной элиминации до 9,6% случаев ($p \geq 0,05$).

В течение всего периода наблюдения преобладало инфицирование ВПЧ 16 и 18 типами (таблица 11).

Таблица 11 – Частота инфицированности различными типами ВПЧ в период наблюдения

Тип ВПЧ	1-й год наблюдения (n=53)				2-й год наблюдения (n=72)				3-й год наблюдения (n=101)				F	p
	Число больных		Вирусная нагрузка		Число больных		Вирусная нагрузка		Число больных		Вирусная нагрузка			
	абс.	%	М	Ме	абс.	%	М	Ме	абс.	%	М	Ме		
16	36	67,9	4,3	3,58	46	63,9	4,42	4,18	74	73,3	5,62	5,55	9,4	0,001
18	21	39,6	3,65	3,72	23	31,9	4,04	4,28	36	35,6	5,33	5,16	8,7	0,001
31	5	9,4	2,66	2,48	5	6,9	3,84	3,88	8	7,9	4,99	6,33	9,2	0,003
33	3	5,7	2,68	2,08	4	5,6	3,9	4,16	3	3,0	4,79	5,11	8,3	0,002
35	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2,0	3,58	3,58	-	-
39	0	0	0	0	4	5,6	3,88	3,87	4	4,0	4,73	4,75	-	-
45	0	0	0	0	5	6,9	3,49	3,18	10	9,9	4,32	2,94	-	-
51	8	15,1	3,94	4,03	8	11,1	3,75	3,81	11	10,9	4,01	3,24	-	-
52	0	0	0	0	1	1,4	3,76	3,76	1	1,0	4,42	4,42	-	-
56	1	1,9	3,45	3,45	7	9,7	4,06	4,12	14	13,9	4,16	4,50	-	-
58	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1,0	4,46	4,46	-	-

- - сравнение недостоверно

Сравнение проводилось по методу ANOVA (анализ дисперсий выборок), при этом достоверно значимые сравнения ($F_{\text{набл}} > F_{\text{крит}}$) выявлены при сравнении средних величин вирусной нагрузки М при уровне значимости $p \leq 0,01 - 0,03$.

Следует отметить, что в течение 2-х лет наблюдения у военнослужащих-женщин стали выявляться дополнительно 35, 39, 45, 52 или 58 разновидностями ВПЧ, чего не наблюдалось ни у одной из пациенток при первичном обследовании.

Таким, образом, проведенный анализ полученных результатов показал ежегодное увеличение количественного показателя вирусной нагрузки по всем типам ВПЧ. Статистически достоверное увеличение вирусной нагрузки было между 1 и 3 годами наблюдения по 16 ($p \leq 0,05$), 18 ($p \leq 0,05$), 31 ($p \leq 0,05$) и 33 ($p \leq 0,05$) генотипам вируса.

Динамика возрастания средней вирусной нагрузки в течение 2-х лет наблюдения представлена на рисунке 4.



Рисунок 4 – Динамика прироста вирусной нагрузки у пациенток подгруппы 1а в период наблюдений

Важным представляется следующее наблюдение: частота инфицированности онкогенными типами ВПЧ и их вирусная нагрузка существенно возрастали у военнослужащих 1а подгруппы, чего не наблюдалось среди пациенток гражданской 3 контрольной группы (рисунок 5).

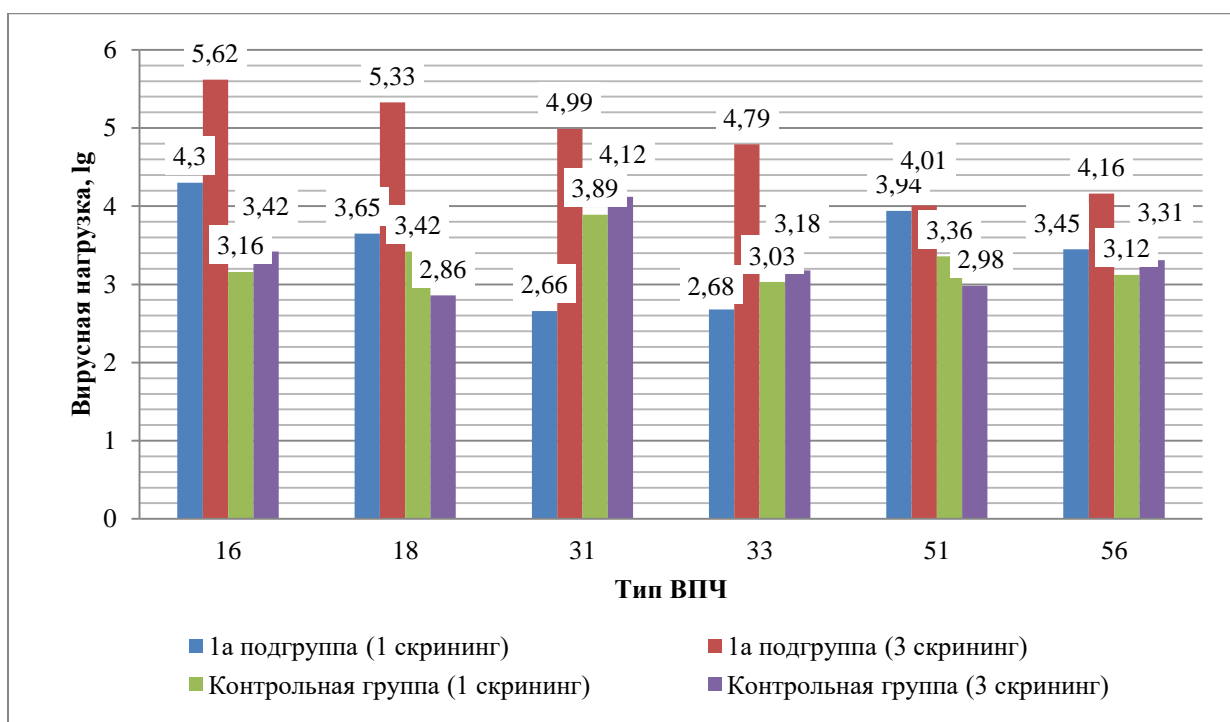


Рисунок 5 – Динамика вирусной нагрузки у военнослужащих 1а подгруппы и женщин контрольной группы

Представленные на диаграмме данные свидетельствуют о том, что у лиц гражданского населения не было отмечено значимой отрицательной динамики по степени прироста пациенток с различными генотипами ВПЧ и по уровню вирусной нагрузки. Отмечена статистическая однородность уровня вирусной нагрузки между 1а подгруппой и контрольной группой в начале исследования.

Таким образом, в группе пациенток, сексуально-активных до поступления на военную службу, отмечалось увеличение числа женщин, инфицированных ВПЧ и нарастание вирусной нагрузки, как среди вновь инфицированных, так и у пациенток, ранее пораженных ВПЧ. К концу второго года военной службы 44,9% военнослужащих-женщин из числа этой подгруппы (1а) были инфицированы различными генотипами ВПЧ. Преимущественно были диагностированы 16 и 18 типы ВПЧ – 73,3% и 35,6% соответственно со средней вирусной нагрузкой 5,32 lg (диапазон от 1,98 lg до 9,15 lg), что по используемой классификации соответствует клинически значимой вирусной нагрузке и отражает наличие или высокий риск развития цервикальных неоплазий.

3.1.1. Особенности течения папилломавирусной инфекции у военнослужащих женского пола, начавших половую жизнь после поступления на военную службу

Оценка риска инфицирования и развития ПВИ у военнослужащих-женщин, поступающих на военную службу, проводилась на основании наблюдения и обследования за группой пациенток, начавших половую жизнь после первичного скрининга (подгруппа 1б). Из них 150 женщин начали половую жизнь в течение первого года от начала исследования, еще 105 на втором году военной службы. На момент поступления на военную службу во всех случаях отсутствовали признаки ВПЧ и онкогинекологических заболеваний.

На основании данных проведенного анализа было выявлено, что через год после начала половой жизни у 98 (38,4%) военнослужащих-женщин диагностируются различные генотипы ВПЧ (таблица 12).

Таблица 12 – Инфицированность ВПЧ среди пациенток 1б подгруппы через год от начала половой жизни

Инфицированность ВПЧ	Число женщин из подгруппы 1б	
	абс.	%
ВПЧ-положительный	98	38,4
ВПЧ-отрицательный	157	61,6
Итого	255	100,0

Сравнительная оценка инфицированности ВПЧ между сексуально-активными до поступления на военную службу пациентками и курсантками, ведущими половую жизнь в течение первого года представлена в таблице 13.

Интересным представляется тот факт, что уже через 1 год инфицированность различными генотипами ВПЧ у пациенток, только начавших половую жизнь (подгруппа 1б), статистически не отличается от

инфицированности женщин, длительно ведущих половую жизнь (подгруппа 1а). По структуре ПВИ обе группы не различались (таблица 13).

Таблица 13 – Сравнение частоты выявления ВПЧ у пациенток подгрупп 1а и 1б

Тип ВПЧ	Подгруппа 1а				Подгруппа 1б			
	3 скрининг (через 2 года) (n=101)				1 скрининг (через 1 год после начала половой жизни) (n=98)			
	Число больных		Вирусная нагрузка		Число больных		Вирусная нагрузка	
	абс.	%	М	Ме	абс.	%	М	Ме
16	74	73,3	5,62*	5,55	69	70,4	3,83*	4,01
18	36	35,6	5,33*	5,16	30	30,6	4,52*	4,32
31	8	7,9	4,99	6,33	10	10,2	4,73	4,60
33	3	3,0	4,79	5,11	3	3,1	3,23	3,15
35	2	2,0	3,58	3,58	2	3,1	3,67	3,71
39	4	4,0	4,73	4,75	4	4,1	3,05	2,98
45	10	9,9	4,32*	2,94	3	3,1	3,97*	3,65
51	11	10,9	4,01	3,24	6	6,1	3,96	4,01
52	1	1,0	4,42	4,42	1	1,0	3,04	3,20
56	14	13,9	4,16	4,50	3	3,1	4,54	4,03
58	1	1,0	4,46	4,46	3	3,1	2,87	3,15

* $p \leq 0,05$

Статистически значимыми были различия по вирусной нагрузке у пациенток, длительно живущих половой жизнью, где вирусная нагрузка (подгруппа 1а) была выше, чем у женщин, первично инфицированных ВПЧ (подгруппа 1б).

Сравнительный анализ показателей вирусной нагрузки в течение 2-х лет наблюдения у ВПЧ-инфицированных пациенток подгрупп 1а и 1б представлен на рисунке 6.

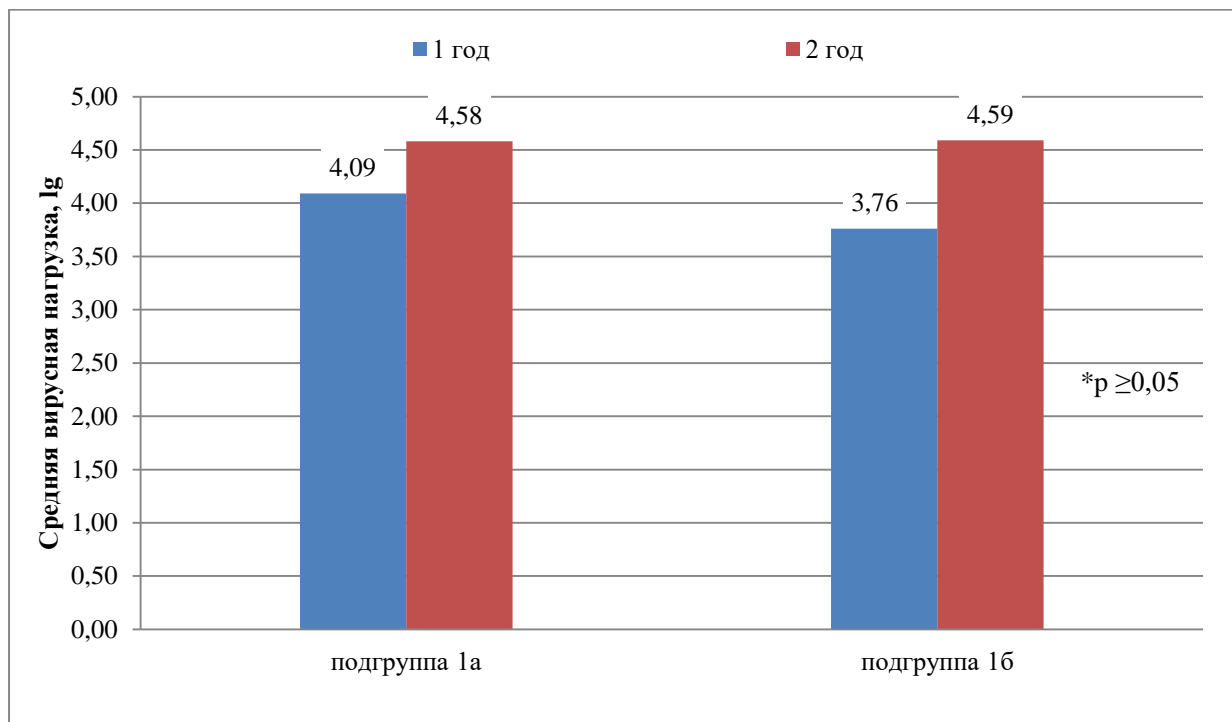


Рисунок 6 – Сравнение средней вирусной нагрузки у ВПЧ-инфицированных пациенток подгрупп 1а и 1б

При анализе течения ПВИ видно, что через 2 года наблюдения вирусная нагрузка между подгруппами пациенток статистически не отличается ($p \geq 0,05$).

Анализ частоты смешанного ВПЧ-инфицирования у пациенток подгруппы 1б через 1 год и через 2 года показал, что риск заболевания одновременно несколькими штаммами ВПЧ через 1 год составляет 31,5%, а через 2 года этот показатель возрастает до уровня 38,4%, что соответствует показателю 1а подгруппы.

Анализ инфицированности пациенток в течение последующего периода наблюдения показал, что максимальный прирост заболевших отмечался к концу 1 года наблюдения, через 2 года после начала половой жизни было выявлено отсутствие выраженного прироста заболевших – 38,4% на первом году и 40,4% на 2 году. Элиминация ДНК вируса составила 9,4%.

Таким образом, можно говорить о том, что в первые 2 года после зачисления на военную службу, риск инфицирования ВПЧ, у ранее не живших

половой жизнью женщин, составляет 38,4%. Элиминация ДНК возбудителя не превышает 9,4%. Частота одновременного инфицирования несколькими типами ВПЧ составляет 38,7%. Преобладает инфицирование высокоонкогенными генотипами ВПЧ – 16-й и 18-й, что составило 70,4% и 30,6% соответственно. Показатели вирусной нагрузки соответствуют высокому риску развития ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

3.2. Влияние сопутствующих заболеваний на частоту инфицирования папилломавирусной инфекцией

В ходе диссертационного исследования при проведении комплексного обследования у 163 пациенток, инфицированных ВПЧ, были диагностированы сопутствующие соматические заболевания. С целью изучения влияния сопутствующей соматической патологии на риск контаминации ВПЧ, нами были изучены данные о наличии у пациентов анемии, заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и щитовидной железы. Сведения о наличии у пациенток, инфицированных ВПЧ, сопутствующей патологии представлены в (таблице 14).

Таблица 14 – Сопутствующие заболевания у ВПЧ-инфицированных пациенток (n=163)

Сопутствующий диагноз	Число больных	
	абс.	%
Анемии	58	35,6
Заболевания щитовидной железы	17	10,4
Заболевания желудочно-кишечного тракта	13	10,4
Болезни нервной системы	17	8

Лабораторные признаки хронической анемии легкой или средней степени тяжести были диагностированы у 35,6% ВПЧ-инфицированных пациенток (таблица 15).

Таблица 15 – Распределение больных при наличии и отсутствии анемии (n=163)

Хроническая анемия	Число больных	
	абс.	%
Да	58	35,6
Нет	105	64,4
Всего	163	100,0

У пациенток с диагностированной хронической анемией достоверно чаще выявлялось инфицирование одновременно несколькими типами ВПЧ (65,5%), и отмечалась более высокая вирусная нагрузка по основным онкогенным типам ПВИ (таблица 16).

Таблица 16 – Частота выявления различных типов ВПЧ у пациенток с анемией и их вирусная нагрузка (n=163)

Тип ВПЧ	Анемия (+)			Анемия (-)		
	абс.	%	вирусная нагрузка	абс.	%	вирусная нагрузка
16	40	24,5*	5,73*	77	47,2*	4,95*
18	31	11,0*	5,33*	32	19,6*	4,09*
31	12	7,36	4,98	6	3,68	4,13
33	2	1,22	4,61	1	0,6	2,84
35	1	0,6	3,44	2	1,22	5,91
39	1	0,6	5,68	5	3,06	4,22
45	2	1,22	3,59	12	7,36	4,15
51	6	3,68	4,57	13	7,97	4,97
52	0	0	0	0	0	0
56	4	2,45	4,13	14	8,58	3,8
58	0	0	0	2	1,22	5,16

* $p \leq 0,05$

При наличии у пациенток анемии, диагностировалась статистически значимо более высокая вирусная нагрузка ВПЧ 16, 18, 31, 33, 39 наиболее онкогенных типов ($p \leq 0,05$).

Зависимость развития ВПЧ от наличия у пациенток заболеваний щитовидной железы, вегето-сосудистой дистонии (ВСД) и заболеваний ЖКТ в ходе исследования выявлено не было (таблица 17). При заболеваниях щитовидной железы положительная ПЦР-диагностика ПВИ была достигнута только у 10,4% обследованных женщин, отрицательный результат ВПЧ-тестирования – 9,0%. ВПЧ диагностировалось у 8,0% женщин с функциональными нарушениями нервной системы (ВСД) и у 10,4% пациенток с патологией желудочно-кишечного тракта.

Таблица 17 – Распределение больных при наличии и отсутствии заболеваний щитовидной железы, ВСД и ЖКТ

Заболевания		Число больных			
		ВПЧ (+) (n=163)		ВПЧ (-) (n=212)	
		абс.	%	абс.	%
Щитовидной железы	Да	17	10,4	19	9,0
	Нет	146	89,6	193	91,0
ВСД	Да	13	8,0	20	9,4
	Нет	150	92,0	192	90,6
ЖКТ	Да	17	10,4	26	12,3
	Нет	146	89,6	186	87,7

Анализируя наличие сопутствующих заболеваний у военнослужащих-женщин, инфицированных ВПЧ, следует отметить высокую распространенность хронической анемии, заболеваний желудочно-кишечного тракта и эндокринной системы. У пациенток с диагностированной хронической анемией достоверно чаще выявляется инфицирование одновременно несколькими типами ВПЧ (65,5%), и высокая вирусная нагрузка по основным онкогенным типам ПВИ.

3.3. Анализ частоты смешанного инфицирования вирусом папилломы человека и иными видами инфекций, передаваемых половым путем

Нами изучены данные о наличии у пациентов, инфицированных ВПЧ, сопутствующих ИППП: *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Ureaplasma spp.*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Herpes simplex virus 1/2* типов. Следует отметить, что возбудитель *Neisseria gonorrhoeae* не был выявлен ни в одной из обследуемых групп.

Из 480 анализируемых женщин, ИППП были диагностированы в 109 (22,7%) случаях. Частота инфицированности ИППП в анализируемой группе представлена в таблице 18.

Таблица 18 – Распределение больных при наличии и отсутствии ИППП (n=480)

Инфицированность	ИППП (+)		ИППП (-)	
	абс.	%	абс.	%
ВПЧ (+)	55	11,5	149	31,0
ВПЧ (-)	54	11,2	222	46,3
Итого	109	22,7	371	77,3

ИППП выявлялись у пациентов, инфицированных ВПЧ, в 11,5% случаев и в 11,2% у неинфицированных женщин.

Частота выявления возбудителей ИППП у ВПЧ-инфицированных и неинфицированных женщин представлена в (таблице 19).

Таблица 19 – Частота выявления различных возбудителей ИППП у сексуально-активных женщин (n=480)

ИППП	ВПЧ (+) (n = 204)		ВПЧ (-) (n = 276)		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>M. hominis</i>	8	3,9	16	5,8	24	5,0

ИППП	ВПЧ (+) (n = 204)		ВПЧ (-) (n = 276)		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>M. genitalium</i>	2	1,0	3	1,1	5	1,0
<i>Ureaplasma spp.</i>	34	16,7	29	10,5	63	13,1
<i>T. vaginalis</i>	10	4,9	5	1,8	15	3,1
<i>C. trachomatis</i>	25	12,2	25	9,1	50	10,4
Herpes simplex virus 1/2	10	4,9	5	1,8	15	3,1

При анализе распространенности ИППП, в 43,6 % случаев отмечалось сочетание высокоонкогенных типов ВПЧ с другими ИППП. Наиболее часто встречались *Ureaplasma spp.* (16,7%) и *C. trachomatis* (12,6%), другие инфекции – *T. vaginalis*, Herpes simplex virus встречались с одинаковой частотой 4,9%, *M. hominis* и *M. genitalium* в 3,9% и 1,0% случаев соответственно.

Таким образом, у военнослужащих женского пола из числа курсантов выявлена высокая инфицированность высокоонкогенными типами ВПЧ, которая за период наблюдения составила 44,9% в 1а группе и 40,4% в 1б группе. Прирост инфицированности составил 47,5%. Общее количество инфицированных ВПЧ – 42,5% (204 чел). Самыми распространенными являются 16 (48,6%) и 18 (28,4%) типы вируса. Самостоятельная элиминация вирусной ДНК произошла в 29,2% случаях. В среднем, в течение года элиминация не превышала 9,4%. Количество вирусной ДНК составило 5,32 lg, что соответствует клинически значимой вирусной нагрузке и является значимым фактором риска наличия или возникновения неопластических процессов шейки матки.

ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ РАЗВИТИЯ ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО ГАРНИЗОНА

Высокая инфицированность ПВИ среди военнослужащих, включенных в настоящее диссертационное исследование, а также частое сочетанное заражение ВПЧ и различных форм ИППП являются одними из важных факторов риска развития заболеваний, ассоциированных с ПВИ во всех анализируемых группах.

Нами были обследованы все наблюдаемые военнослужащие женского пола, на предмет наличия у них цервикальных интраэпителиальных неоплазий и инвазивного РШМ. С этой целью анализировались результаты цитологического исследования соскобов с шейки матки и кольпоскопического исследования.

Комбинированное цитологическое и кольпоскопическое исследования обеспечивали высокую диагностическую значимость для выявления цервикальных неоплазий. В настоящей работе оценка цитологических результатов проводилась согласно классификации TBS.

Результаты кольпоскопического и цитологического исследования пациенток 1а группы при первичном скрининговом исследовании не выявили случаев цервикальных неоплазий и РШМ. У 23% курсанток были диагностированы воспалительные заболевания половых органов.

Частота выявления нормальной цитологической картины составила 53,2% случаев. В 43,8% наблюдений результаты соответствовали ASCUS. У 3 пациенток по данным скрининга были выявлены LSIL. Результаты цитологического исследования, соответствующие ASCUS и LSIL, были получены у большинства пациенток, инфицированных ВПЧ на момент поступления на военную службу и у больных, имеющих признаки бактериальных воспалительных заболеваний половых органов. При гистологическом исследовании признаков цервикальных неоплазий у данной группы пациенток получено не было.

Как показали результаты исследования течения ВПЧ у военнослужащих женского пола, через 3 года все группы имели равнозначную частоту, структуру

инфицированности и среднюю вирусную нагрузку. В связи с чем, нами был проведен анализ данных цитологического исследования и кольпоскопической картины у военнослужащих-женщин к 3-му году от начала половой жизни в условиях военной службы.

4.1. Результаты цитологического исследования у военнослужащих женского пола

Результаты цитологического исследования пациенток на 3-м году от начала половой жизни в условиях военной службы представлены в таблице 20.

Таблица 20 – Результаты цитологического исследования через 3 года от начала половой жизни в условиях военной службы

Результат цитологического исследования	ВПЧ (+) (n=204)		ВПЧ (-) (n=276)	
	абс.	%	абс.	%
NILM	95	46,6	150	54,3
ASCUS	71	34,8	103	37,3
LSIL	24	11,7*	19	6,9*
HSIL	14	6,9*	4	1,5*
Итого	204	100,0	276	100,0

* $p \leq 0,05$

Нормальная цитологическая картина (NILM) была диагностирована в 46,6% случаев у больных, инфицированных ВПЧ и у 54,3% неинфицированных женщин. Статистически достоверной разницы в частоте выявления ASCUS между группами ВПЧ-инфицированных и неинфицированных женщин получено не было – 34,8 и 37,3% соответственно. Статистически достоверная разница нами была выявлена при изучении структуры пациентов с атипией плоского эпителия, соответствующей LSIL и HSIL. Цитологические изменения LSIL и HSIL чаще диагностировались у больных, инфицированных различными генотипами ВПЧ по сравнению с группой военнослужащих, неинфицированных ПВИ ($p \leq 0,05$).

У пациенток с выявленными плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями (LSIL и HSIL) показатели вирусной нагрузки находились в диапазоне более 5 lg копий генома на 100 тыс. клеток (клинически значимая вирусная нагрузка с высокой вероятностью наличия или прогрессии в CIN), чем в случаях определения NILM и ASCUS, где вирусная нагрузка составила в среднем 4 lg и менее (рисунок 7).

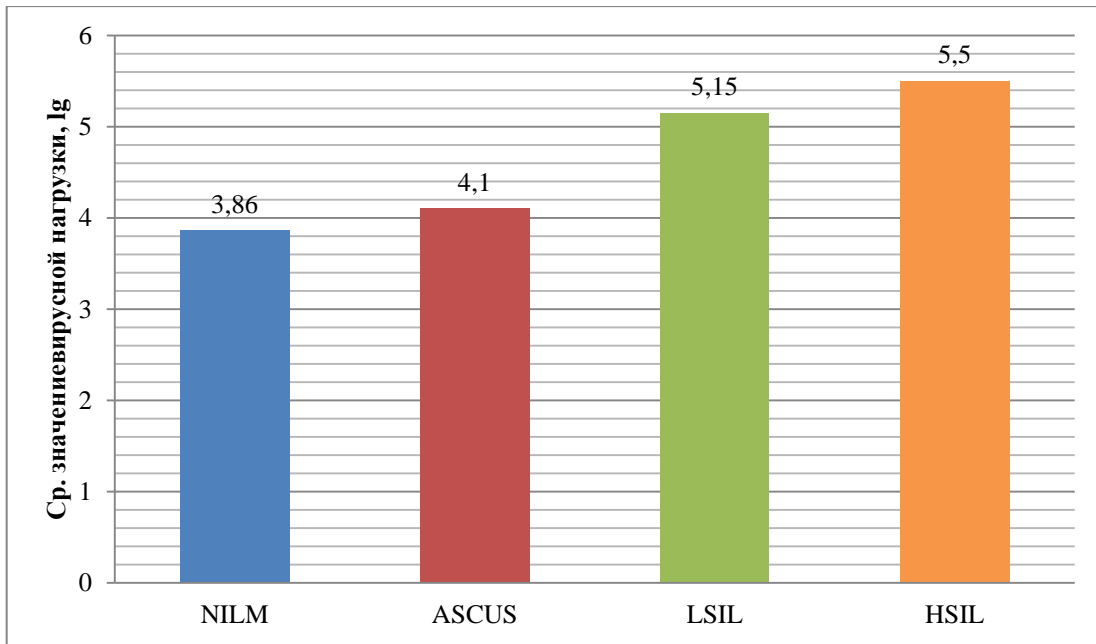


Рисунок 7 – Вирусная нагрузка у пациенток с различными типами цитологических мазков

Достоверность сравнения данных в графике составила $p \leq 0.05$, использован t-критерий.

Анализ результатов инфицированности военнослужащих показал частое сочетанное заражение различными формами ИППП и ВПЧ. Нам представлялось интересным сравнить результаты цитологического исследования у ВПЧ-положительных и ВПЧ-отрицательных пациенток при отсутствии и наличии ИППП (таблица 21).

Таблица 21 – Цитологические изменения у ВПЧ (+) и ВПЧ (-) женщин при наличии или отсутствии ИППП

Результат цитологического исследования	Сопутствующие ИППП	ВПЧ (+) (n=204)		ВПЧ (-) (n=276)	
		абс.	%	абс.	%
NILM	ИППП (+)	17	17,9	23	15,3
	ИППП (-)	78	82,1	127	84,7
ASCUS	ИППП (+)	53	74,6	83	80,6
	ИППП (-)	18	25,4	20	19,4
LSIL	ИППП (+)	14	58,3	10	52,6
	ИППП (-)	10	41,7	9	47,4
HSIL	ИППП (+)	8	57,1	2	50,0
	ИППП (-)	6	42,9	2	50,0

При наличии ИППП без сочетанного инфицирования папилломавирусной инфекцией, NILM диагностирован только у 15,3% пациенток. При сочетании ВПЧ и ИППП нормальная цитологическая картина выявлена в 17,9% случаев наблюдений. Частота NILM была статистически равнозначной как у пациенток с ВПЧ (+), так и у пациенток с ВПЧ (-) в независимости от наличия у них сопутствующих ИППП. Цитологический результат ASCUS диагностировался чаще у пациенток, инфицированных только ИППП, в сравнении с пациентками с сочетанным инфицированием ВПЧ и ИППП – 80,6% и 74,6% соответственно.

Проведенный анализ результатов исследования показал, что ASCUS статистически достоверно чаще ($p \leq 0,05$) выявлялся у пациенток с признаками воспалительных гинекологических заболеваний, не связанных с ВПЧ (таблица 22).

Таблица 22 –Результаты цитологического исследования у ВПЧ (-) женщин с клиническими проявлениями воспаления шейки матки и влагалища.

Результат цитологического исследования	Воспалительные заболевания шейки матки и влагалища	Частота развития	
		абс.	%
NILM (n=150)	(+)	47	31,2
	(-)	103	68,8
ASCUS (n=103)	(+)	67	64,7*
	(-)	36	35,3*
LSIL (n=19)	(+)	7	35,0
	(-)	12	65,0
HSIL (n=4)	(+)	1	20,0
	(-)	3	80,0

* $p \leq 0,05$

Такие результаты цитологического исследования часто встречаются при воспалительных заболеваниях влагалища и шейки матки. В данном случае цитологи проводят дифференциальную диагностику между полиморфными клетками с атипией ядер реактивного характера и клетками с признаками атипии при интраэпителиальных неоплазиях.

Диагностика изменений, соответствующих LSIL и HSIL, статистически достоверно зависит от наличия или отсутствия инфицированности ВПЧ и усугубляется от наличия сочетанного инфицирования ИППП. У пациенток с сочетанным инфицированием ВПЧ и ИППП, интраэпителиальные поражения (LSIL и HSIL) выявлялись в 58,3% и 57,1% случаев соответственно, в то время как при инфицировании только ИППП соответственно в 52,6% и 50,0% случаев.

Полученные результаты объясняются не только особенностями клинических проявлений самих ИППП, но и тем, что при сочетании ВПЧ и ИППП наблюдается статистически значимое утяжеление вирусной нагрузки (таблица 23).

Таблица 23 – Вирусная нагрузка с различными типами цитологических результатов у пациенток, инфицированных ВПЧ, в зависимости от наличия ИППП

Результат цитологии	Средняя вирусная нагрузка	
	ИППП (+)	ИППП (-)***
NILM	5,08	4,33
ASCUS	5,69	4,30
LSIL	5,45	4,21
HSIL	6,6	4,40

*** $p \leq 0,01$

Важно отметить, что при верификации HSIL, средняя вирусная нагрузка была максимальной и составила 6,6 lg генома на 100 тыс. клеток, что в соответствие с используемой классификацией, трактуется как повышенная вирусная нагрузка с высокой вероятностью наличия или прогрессии в CIN. Все интраэпителиальные поражения высокой степени тяжести у ВПЧ-инфицированных пациенток были подтверждены гистологически и соответствовали CIN II в 10 (4,9%) случаях, CIN III была выявлена у 4 (1,9%) пациенток. У неинфицированных ВПЧ женщин, HSIL подтвердился в одном случае из 4-х и соответствовал CIN II – 0,3%. В остальных случаях (1,1%) данные морфологического заключения соответствовали дисплазии легкой степени тяжести.

Структура ИППП у пациенток в зависимости от цитологического исследования представлена в таблице 24. Обращает внимание высокая частота встречаемости *Ureaplasma spp.* и *Chlamydia trachomatis* при выявлении цервикальных неоплазий, что соответствует литературным данным [149]. Наибольшее значение для развития цервикальных неоплазий имеет *C. trachomatis*. При выявлении цитологических изменений LSIL и HSIL, *C. trachomatis* выявлялась в 34,9 и 33,3% случаев.

Таблица 24 – Частота выявления возбудителей ИППП в зависимости от результата цитологического исследования

ИППП	NILM (n=245)		ASCUS (n=174)		LSIL (n=43)		HSIL (n=18)		F	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
<i>M. hominis</i>	8	3,2	7	4,0	5	11,6	2	11,1	5,67	0,003
<i>M. genitalium</i>	2	0,9	3	1,7	2	4,7	0	0	5,56	0,013
<i>Ureaplasma spp.</i>	24	9,8	22	12,6	14	32,6	3	16,7	5,12	0,009
<i>T. vaginalis</i>	1	0,4	10	5,7	2	4,6	2	11,1	4,34	0,003
<i>C. trachomatis</i>	13	5,3	16	9,2	15	34,9	6	33,3	4,89	0,013
Herpes simplex virus 1/2	7	2,9	7	4,0	1	2,3	0	0	3,12	0,06

Таким образом, можно сделать вывод о том, что наличие возбудителей ИППП усугубляет течение ВПЧ и способствует развитию цервикальных неоплазий. Наибольшее значение для развития цервикальных неоплазий имеют *Ureaplasma spp.* и *Chlamydia trachomatis*.

4.2. Результаты кольпоскопического исследования у военнослужащих женского пола

Нормальная кольпоскопическая картина была диагностирована у 93 (45,6%) пациенток, инфицированных ВПЧ. Аномальные изменения были верифицированы у 111 (54,4%) военнослужащих-женщин, инфицированных ВПЧ.

Как было показано ранее, результаты цитологического исследования пациенток через 3 года от начала половой жизни в условиях несения военной службы показали частоту выявления NILM в 46,6% случаев. Результаты кольпоскопического исследования у инфицированных ВПЧ военнослужащих-женщин и их сопоставление с результатами цитологического исследования представлены в таблице 25.

Таблица 25 – Результаты кольпоскопического исследования у ВПЧ-инфицированных военнослужащих-женщин (n=204)

Результаты цитологического исследования	Результаты кольпоскопического исследования			
	Норма (n=93)		Аномальная кольпоскопическая картина (n=111)	
	абс.	%	абс.	%
NILM (n=95)	50	53,7	45	40,5
ASCUS (n=71)	42	45,2	29	26,1
LSIL (n=24)	1	1,1	23	20,8*
HSIL (n=14)	0	0	14	12,6*
Итого	93	100,0	111	100,0

*p<0,05

Сопоставление данных цитологического и кольпоскопического исследований показали, что аномальная кольпоскопическая картина достоверно чаще выявлялась при наличии у пациенток плоскоклеточных интраэпителиальных поражений, которые соответствовали LSIL и HSIL, в 20,8% и 12,6% случаев соответственно. Достоверность цитологического исследования по показателям NILM не превышают 53,7% случаев.

Аномальная кольпоскопическая картина была преимущественно представлена нежной мозаикой в сочетании с АБЭ – 62 (55,9%) случая. При цитологическом результате, соответствующем LSIL и HSIL, кольпоскопическая картина в виде нежной мозаики в сочетании с АБЭ диагностировалась в 59,7% наблюдений. Аномальная кольпоскопическая картина чаще выявлялась у пациенток с высокой вирусной нагрузкой. Результаты анализа вирусной нагрузки у пациенток с аномальной кольпоскопической картиной и цитологическими мазками LSIL и HSIL представлены в таблице 26.

Таблица 26 – Вирусная нагрузка у пациенток с аномальной кольпоскопической картиной и цитологическими признаками SIL

Результаты кольпоскопического исследования	Вирусная нагрузка (lg)			
	LSIL (n=24)		HSIL (n=14)	
	М	Ме	М	Ме
пунктация	5,46	4,55	4,43	4,57
лейкоплакия	5,45	4,61	3,67	4,6
нежная мозаика	4,58	4,56	5,41	4,57
нежная мозаика +АБЭ	5,42	4,59	5,01	4,56

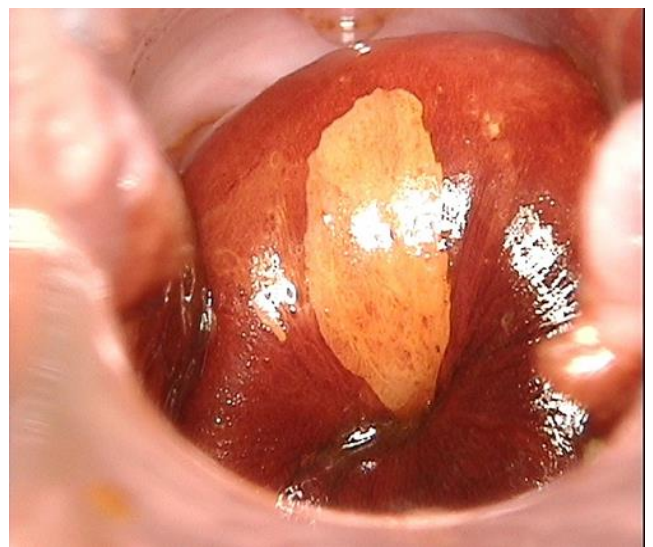
Вирусная нагрузка соответствовала показателю высокого риска развития дисплазии (3,5-5lg).

У 77,5% наблюдаемых военнослужащих-женщин, неинфицированных ВПЧ, имела место нормальная кольпоскопическая картина. Согласно рекомендациям международной ассоциации по патологии шейки матки и кольпоскопии, при выявлении у юных женщин LSIL, необходимо придерживаться активной наблюдательной тактики, поскольку такой результат часто связан с реактивными изменениями эпителия и характеризуется высоким уровнем спонтанной регрессии. Поэтому ведение пациенток предполагает повторное цитологическое исследование через 6-12 месяцев, а кольпоскопию в течение 24 месяцев в случае персистенции ВПЧ-инфекции или при наличии HSIL в мазке. В нашем исследовании мы руководствовались отечественными рекомендациями, куда при первичном осмотре входит ПАП-тест, ВПЧ-тест и кольпоскопическое исследование, а также прицельная биопсия шейки матки при выявлении аномальной кольпоскопической картины. Как показывают результаты нашего наблюдения, наличие у пациентки LSIL, аномальной кольпоскопической картины, клинически не значимой вирусной нагрузки и отсутствие других факторов риска может привести к регрессу заболевания, что проиллюстрировано в клиническом примере, представленном ниже.

Пациентка А. 20 лет, военнослужащая, поступила 16.03.2014 года в клинику акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии им. С.М Кирова в плановом порядке для прохождения углубленного медицинского обследования. Жалоб на момент осмотра пациентка не предъявляла. Известно, что женщина поступила на военную службу в 2012 году, не замужем. Из гинекологического анамнеза известно: менархе с 13 лет, цикл регулярный, менструации по 5 дней через 26-28 дней, умеренные, безболезненные; половая жизнь с 18 лет, половых партнеров – 2; контрацепция: презерватив (нерегулярное использование), прерванный половой акт. Через 1 год после поступления на военную службу у пациентки был выявлен ВПЧ 31 типа, вирусная нагрузка 2,56 lg, другие ИППП не обнаружены. При гинекологическом осмотре наружные половые органы развиты правильно, слизистая оболочка вульвы обычной окраски. Шейка матки конической формы, поверхность гладкая, слизистая оболочка обычной окраски. Матка не увеличена, область проекции придатков без особенностей. Пациентке был взят цитологический мазок и выполнено расширенное кольпоскопическое исследование. Кольпоскопическое заключение: Аномальная кольпоскопическая картина I степени (тонкий ацетобелый эпителий, нежная мозаика) (рисунок 8 а, б).



а.



б.

Рисунок 8 (а, б) – Аномальная кольпоскопическая картина I степени

Результат цитологического исследования: LSIL. Предварительный диагноз: CIN I? Папилломавирусная инфекция.

Выполнена прицельная биопсия шейки матки. Гистологическое заключение: CIN I. Клинический диагноз: N87.0 CIN I. Папилломавирусная инфекция.

В соответствии с принятым клиническим протоколом ведения таких пациенток, была выбрана выжидательная тактика с контрольным ВПЧ-тестом, цитологическим и кольпоскопическим исследованием. В результате контрольного осмотра через 6 и 12 мес.: ВПЧ-тест – отрицательный; цитологическое исследование – NILM; кольпоскопическая картина нормальная (рисунок 9).



Рисунок 9 – Контрольное кольпоскопическое исследование через год

Таким образом, можно уверенно говорить о влиянии ВПЧ на риск развития CIN, а также значимости вирусной нагрузки, сопутствующих ИППП и типа ВПЧ на развитие и течение патологии шейки матки.

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕЛЯЦИОННОГО И ФАКТОРНОГО АНАЛИЗА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ И ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ПО ДАННЫМ КОМПЛЕКСНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ-ЖЕНЩИН

5.1. Внедрение профилактических мероприятий на основании данных настоящего исследования в программу диспансерного наблюдения военнослужащих женского пола ВС РФ

Анализ результатов инфицированности ВПЧ у военнослужащих-женщин на момент поступления на военную службу (23,6%), динамика течения ПВИ у сексуально-активных женщин из числа военнослужащих (прирост инфицированности составил 47,5%), исследование прогностической значимости ряда сопутствующих заболеваний (чаще всего инфицированность ВПЧ отмечалась на фоне хронической анемии легкой и средней тяжести в 35,6% случаев) и сочетанных ИППП на развитие и течение ВПЧ, а так же исследование женщин на предмет развития ВПЧ-ассоциированных заболеваний позволили разработать оптимальную диагностическую и профилактическую программу для этой категории пациенток.

Так, были утверждены Временные инструкции по организации проведения диспансеризации, профилактических и лечебно-оздоровительных мероприятий диспансерного наблюдения военнослужащих ВС РФ от 29.12.2018г., куда было включено исследование отделяемого из цервикального канала методом ПЦР на папилломавирусную инфекцию, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae* [50].

Также, с 15 декабря 2015г вступил в силу «Календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям военнослужащим ВС РФ», куда была внесена профилактическая прививка против ВПЧ [51].

После вступления календаря профилактических прививок в силу, из вновь поступивших в ВВОО МО РФ (Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова) девушек была выбрана группа 2 в количестве 30 человек, сексуально-неактивных. Им была проведена иммунизация 4-валентной вакциной против ВПЧ в разовой дозе 0,5 мл в/м, по схеме: 0 – 2 – 6 месяцев с последующим динамическим наблюдением.

В течение первого года наблюдения 17 (56,7%) пациенток начали половую жизнь. К концу второго года наблюдения все 30 женщин были сексуально-активными. Согласно протоколу научного исследования, всем пациенткам проводилось комплексное обследование, включавшее оценку инфицированности ВПЧ, наличия гинекологических заболеваний, иных ИППП и оценку цитологических изменений.

В результате ежегодного наблюдения по данным ВПЧ-тестирования в группе вакцинированных женщин не было зафиксировано ни одного случая выявления ДНК ВПЧ.

Частота гинекологических заболеваний у начавших половую жизнь пациенток 2 группы представлена в таблице 27.

Таблица 27 – Частота гинекологических заболеваний у сексуально-активных пациенток 2-й группы

Гинекологические заболевания	Группы наблюдения					
	1-й год (n=17)		2-й год (n=30)		3-й год (n=30)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Микотический вагинит	3	17,6	3	17,6	2	6,7
Неспецифический вагинит	1	5,6	4	13,3	2	6,7
Бактериальный вагиноз	2	11,8	1	3,3	0	0
Полип цервикального канала	0	0	0	0	1	3,3
Киста яичника (функциональная)	3	17,6	2	6,7	4	13,3
Нарушение менструального цикла	4	23,5	5	16,6	8	26,7
Эктопия шейки матки	2	11,8	2	6,7	3	10,0

На первом году наблюдения комплексное гинекологическое обследование проведено 17 начавшим половую жизнь женщинам. Обращало внимание большая доля пациенток с микотическим вагинитом и бактериальным вагинозом – 17,6% и 11,8% соответственно. Кисты яичника, выявленные в 17,6% случаев, носили функциональный характер. Нарушение менструального цикла определялось у 23,5% женщин этой подгруппы, что объяснимо воздействием психоэмоциональных факторов военного труда, о чем свидетельствуют результаты многочисленных исследований [12, 17, 76, 77].

При выявлении гинекологических воспалительных и дисбиотических заболеваний всем пациенткам проводилось комплексное лечение и проведение просветительских мероприятий, чем объясняется снижение доли вагинитов и вагинозов к 3-му году наблюдения.

Частота инфицирования иными видами ИППП через 3 года от начала исследования у 2 группы пациенток представлена в таблице 28.

Таблица 28 – Частота инфицирования ИППП у пациенток 2 группы и ВПЧ-инфицированных

ИППП	ВПЧ (+) (n = 204)		2 группа (n = 30)	
	абс.	%	абс.	%
<i>M. hominis</i>	8	3,9	0	0
<i>M. genitalium</i>	2	1,0	0	0
<i>Ureaplasma spp.</i>	34	16,7*	3	10,0*
<i>T. vaginalis</i>	10	4,9	0	0
<i>C. trachomatis</i>	25	12,2*	1	3,3*
Herpes simplex virus 1/2	10	4,9*	1	3,3*

* $p < 0,05$

К третьему году наблюдения у 3-х пациенток 2 группы была диагностирована *Ureaplasma spp.* – 10,0%, в одном случае в сочетании с *Chlamydia trachomatis* – 3,3%. Еще у 1 женщины был выявлен *Herpes simplex virus* – 3,3%.

Других видов возбудителей ИППП во 2-й группе пациенток, в отличие от сексуально-активных ВПЧ-инфицированных женщин выявлено не было. Важно отметить, что частота инфицированности ИППП у этой категории пациенток была значимо ниже, чем у сексуально-активных пациенток, инфицированных ВПЧ ($p < 0,05$). Согласно приведенным ранее данным, ИППП в группе ВПЧ-инфицированных женщин, встречались в 43,6% случаях. Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о низкой частоте выявления ИППП среди пациенток, вакцинированных против ВПЧ.

Не менее важным являлась оценка цитологических изменений у пациенток с воспалительными заболеваниями влагалища и шейки матки, результаты которых представлены в таблице 29. У пациенток, вакцинированных против ВПЧ, в 90% случаев был диагностирован результат NILM.

Таблица 29 – Цитологические изменения у пациенток 2 группы с воспалительными заболеваниями влагалища и шейки матки на 3-м году наблюдения (n=30)

Результат цитологического исследования	Воспалительные заболевания шейки матки и влагалища	2 группа (n-30)	
		абс.	%
NILM	(-)	26	86,7
	(+)	1	3,3
ASCUS	(+)	3	10,0
	(-)	-	-

После лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, было проведено контрольное цитологическое исследование, которое показало негативные в отношении интраэпителиального поражения или злокачественности результаты и у пациенток с выявленным ранее ASCUS. Результаты сравнительного анализа цитологического и кольпоскопического исследования на 3 году наблюдения 16 подгруппы и 2-й группы представлены в таблице 30.

Таблица 30 – Результаты цитологического и кольпоскопического исследования у пациенток 16 подгруппы (ВПЧ-инфицированных) и 2 группы на 3-м году наблюдения

Результаты цитологического исследования	Кольпоскопическая картина	16 подгруппа ВПЧ (+) (n=103)		2 группа (n=30)		p
		абс.	%	абс.	%	
NILM	норма	24	23,3*	26	86,7*	0,025
	аномалия	19	18,5*	1	3,3*	0,045
ASCUS	норма	26	25,2*	2	6,7*	0,036
	аномалия	11	10,7*	1	3,3*	0,028
LSIL	норма	2	1,9	0	0	
	аномалия	12	11,7	0	0	
HSIL	норма	0	0	0	0	
	аномалия	9	8,7	0	0	

Представленные данные показали, что во 2 группе статистически значимо выше частота встречаемости NILM (86,7%) на фоне нормальной кольпоскопической картины в отличие от пациенток 16 группы (23,3%). Важным является то, что в течение всего периода наблюдения плоскоклеточных интраэпителиальных поражений, соответствующих LSIL и HSIL, у пациенток, вакцинированных против ВПЧ, зарегистрировано не было, в отличие от 16 группы, где LSIL и HSIL выявлены в 13,6% и 8,7% случаев соответственно. Аномальная кольпоскопическая картина была диагностирована у 2-х пациенток 2 группы на фоне инфекционно-воспалительных заболеваний шейки матки.

Таким образом, данные мировой литературы и собственных исследований свидетельствуют о том, что вакцинация против ВПЧ является крайне важным инструментом в вопросе профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Вакцинопрофилактика позволит предотвратить инфицированность самыми онкогенными типами ВПЧ – 16, 18 практически на 98-100% и существенно снизить заболеваемость РШМ. Однако наличие других онкогенных типов вируса не исключает внедрение и использование современных скрининговых программ,

которые являются высокочувствительными и специфичными по отношению к диагностике и профилактике РШМ.

5.2. Определение степени риска инфицирования и прогрессирования ВПЧ у военнослужащих женского пола в зависимости от факторов военной службы

С целью определения риска инфицирования ВПЧ от факторов, связанных с особенностями половой жизни, материально-бытовыми условиями, наличием сопутствующих заболеваний и отдельными факторами военной службы выполнен корреляционный анализ. В исследовании проводился анализ взаимосвязи инфицированности ВПЧ от соответствующих предикторов (количество половых партнеров, использование барьерной контрацепции, наличие ИППП, психоэмоциональный стресс, связанный с военной службой, материально-бытовые условия службы). С этой целью были анализированы 2 группы пациенток в зависимости от наличия или отсутствия заданных критериев. Основную группу составляли военнослужащие женского пола, контрольную – женщины из числа гражданских лиц (таблица 31).

Таблица 31 – Группа факторов, анализируемых для определения повышенного риска инфицирования онкогенными типами ВПЧ

Факторы	Анализируемые группы	
	основная	контрольная
Количество половых партнеров	>1	1
Барьерная контрацепция	отсутствие барьерной контрацепции	использование барьерной контрацепции
Наличие ИППП	+	+
Психоэмоциональный стресс, связанный с военной службой (наряды, строевая подготовка, полевые выходы)	+	-
Материально-бытовые условия службы и быта	проживание в казарме, в полевых условиях в палатке	проживание в отдельной квартире/комнате

По результатам проведенного статистического анализа выявлена положительная высокая и средней силы корреляционная связь инфицированности ВПЧ с количеством половых партнеров, использованием барьерной контрацепции, наличием ИППП, психоэмоциональным стрессом, связанным с военной службой, материально-бытовыми условиями службы и быта военнослужащих (таблица 32).

Таблица 32 – Взаимосвязь инфицированности ВПЧ, с анализируемыми факторами военной службы и быта

Факторы	Коэффициент корреляции	
	Военнослужащие женского пола	Контрольная группа
Количество половых партнеров	0,41	0,44
Барьерная контрацепция	0,68	0,71
Наличие ИППП	0,42	0,5
Психоэмоциональный стресс, связанный с военной службой	0,42	-
Материально-бытовые условия службы и быта	0,38	0,14

Так, установлена положительная корреляционная связь средней силы инфицированности ВПЧ у военнослужащих с количеством половых партнеров (0,41), использованием барьерной контрацепции (0,68), с наличием ИППП (0,42), психоэмоционального стресса (0,42), материально-бытовыми условиями службы и быта (0,38). У обследуемых контрольной группы выявлена корреляционная связь с количеством половых партнеров (0,44), со способом контрацепции (0,71), с наличием ИППП (0,5).

Вместе с тем, на инфицированность ВПЧ у военнослужащих женского пола оказывают дополнительное влияние отдельные факторы военной службы – психоэмоциональный стресс и материально-бытовые условия службы и быта. Данный факт можно объяснить длительным пребыванием вне дома, семьи и привычного окружения, в изолированных подразделениях, скученностью,

отсутствием соответствующих условий для личной гигиены женщины, что в свою очередь повышает риск возникновения гинекологических заболеваний.

Необходимо отметить, что у контрольной группы выявлена низкая корреляционная связь (0,14) материально-бытовых условий с инфицированностью ВПЧ по сравнению с группой военнослужащих (0,38). При этом у контрольной группы отсутствовал психоэмоциональный стресс, связанный с военной службой, тогда как у военнослужащих обнаружена корреляционная связь средней силы с указанной группой факторов (0,42). При оценке степени корреляции использован метод Пирсона с ранжированием коэффициента по таблице Чеддока.

В результате анализа вирусной нагрузки и, как следствие, высокого риска развития CIN, выявлена связь с промискуитетом, наличием ИППП, длительностью персистенции ВПЧ высокого канцерогенного риска и влиянием факторов военной службы (таблица 33).

Таблица 33 – Взаимосвязь вирусной нагрузки с анализируемыми факторами военной службы и быта

Факторы	Коэффициент корреляции	
	Военнослужащие женского пола	Контрольная группа
Количество половых партнеров	0,52	0,56
Барьерная контрацепция	0,44	0,38
Наличие ИППП	0,56	0,42
Психоэмоциональный стресс, связанный с военной службой	0,47	-
Материально-бытовые условия службы и быта	0,42	0,06
Наличие сопутствующей патологии	0,38	0,35
Длительность персистенции ВПЧ (от 1 до 3-х лет).	0,68	0,4

Установлено, что на риск развития новообразований в результате персистенции ВПЧ у военнослужащих женского пола оказывают решающее

влияние длительность персистенции ВПЧ, наличие ИППП, количество половых партнеров (более 1), отсутствие барьерной контрацепции, психоэмоциональный стресс, материально-бытовые условия военной службы.

Таким образом, результаты проведенного корреляционного анализа свидетельствуют о том, что военнослужащие женского пола более подвержены психоэмоциональному стрессу в результате влияния факторов военной службы, рисковому сексуальному поведению, часто находятся в неблагоприятных материально-бытовых условиях военной службы, что в свою очередь повышает риск инфицирования ИППП, в том числе ВПЧ высокого онкогенного риска, способствует его персистенции и развитию CIN.

Полученные аналитические данные позволили вывести математическую модель риска развития и прогрессирования ассоциированных с ВПЧ гинекологических заболеваний у женщин, принятых в ряды ВС РФ. Для реализации этой задачи использовался систематический отбор выборки, в которую были включены 125 пациенток, имевших ВПЧ на первом году военной службы и негативных предикторов, описанных выше.

Уровень надежности данных для вычисления доверительного интервала, вычисленный по суммам копий ДНК ВПЧ (lg) за три года и сумме вредных факторов службы составил 1,69 и 4,15% и описывает предельную ошибку выборки, оцененную с заданным уровнем надежности 95%. Ошибка наблюдений в выборке является статистически допустимой.

Результатом проведенного регрессионного анализа стала полученная математическая модель риска развития ВПЧ-ассоциированных заболеваний, у военнослужащих-женщин в зависимости от количества вредных факторов военной службы:

$$y = 0,0452x^2 + 1,4251x + 2,1194, \text{ где}$$

y – степень риска развития заболеваний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией; x – количество вредных факторов службы;

С учетом проведенного анализа, полученных в ходе диссертационного исследования материала, сравнение групп пациенток по таким показателям, как инфицированность ВПЧ и наличие ВПЧ-ассоциированных заболеваний позволило предложить к использованию следующие критерии оценки описанной модели:

- низкий риск развития и прогрессирования ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Этому критерию соответствуют расчетный показатель, не превышающий 3,5897 lg, что соответствует группе сравнения – гражданские лица;

- средний риск развития и прогрессирования ВПЧ-ассоциированных заболеваний находится в диапазоне от 3,5897 lg до 6,8015 lg.

- высокий риск – расчетный показатель находится в диапазоне от 6,8015 lg до 8,543 lg. Риск развития CIN в течение одного года.

Графическое изображение наблюдаемого и прогнозируемого развития ВПЧ-ассоциированных заболеваний доказывает точность полученной модели, что позволит её использовать в целях прогнозирования (рисунок 10).

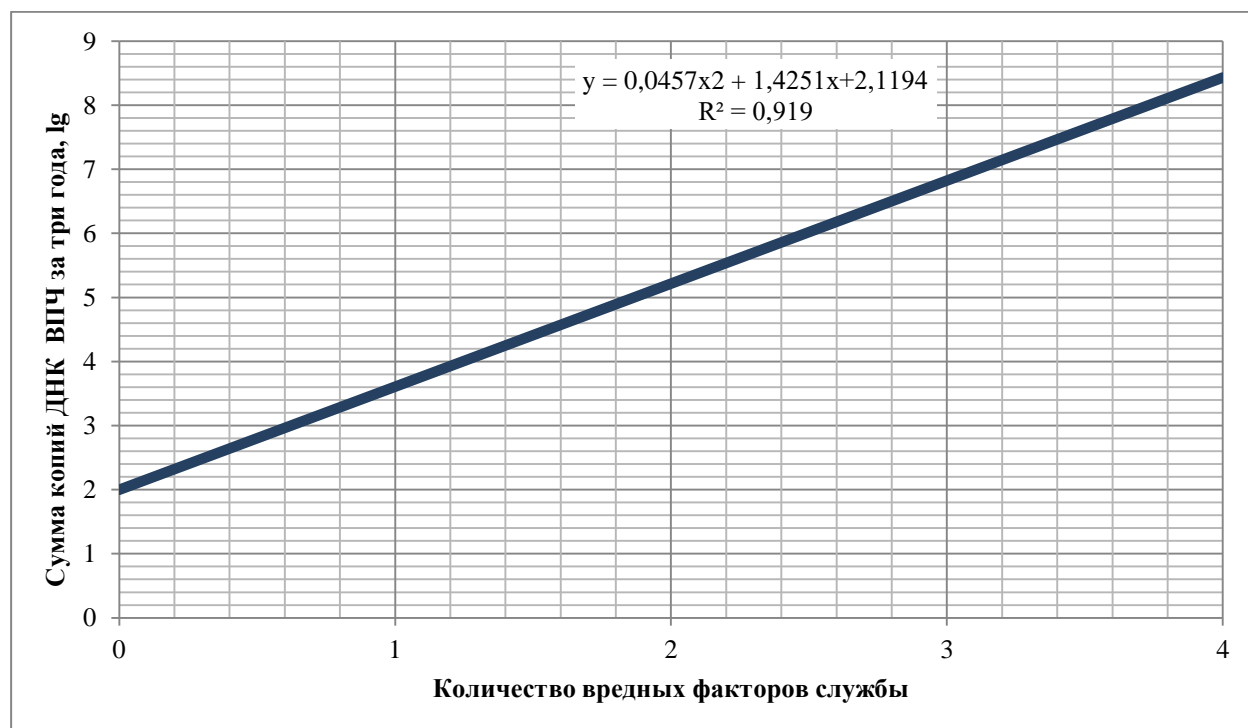


Рисунок 10 – Графическое изображение зависимости вирусной нагрузки от количества вредных факторов службы

Данные графического изображения демонстрируют, что риск развития ВПЧ-ассоциированных заболеваний у военнослужащих женского пола возрастает с увеличением частоты встречаемости в течение 3-х лет факторов военной службы.

Достоверность математической модели подтверждается данными статистического регрессионного анализа, где R^2 – коэффициент детерминации составил 0,919, значение близкое к 1.

Таким образом, предложенная математическая модель прогнозирования может быть использована с целью снижения риска развития заболеваний, ассоциированных с ПВИ путем уменьшения влияния факторов военной службы при поступлении женщин в ряды ВС РФ, а также разработки методов по их своевременной диагностике и профилактике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационное исследование посвящено изучению актуальной проблемы современной гинекологии и онкологии, а именно изучению и анализу эпидемиологии, этиологии, развития и клинической значимости ВПЧ у военнослужащих ВС РФ, разработке и внедрению мер по прогнозированию и профилактике этого заболевания. Согласно данным представленных в литературе научных публикаций, ВПЧ относится к числу наиболее распространенных заболеваний, передаваемых половым путем. В мире насчитывается более 600 млн. человек, инфицированных ПВИ. Пик заболеваемости приходится на возрастную группу 18-25 лет, т.е. наиболее сексуально-активную и работоспособную часть населения. Известно, что онкогенные типы вируса ответственны за развитие 70% случаев цервикальных неоплазий и РШМ [14, 73, 80, 88].

В ВС РФ проблема контагиозности ВПЧ особенно актуальна, поскольку военнослужащие относятся к группе населения, подвергающейся повышенному риску заражения ИППП. В связи с возросшим в последние годы количеством военнослужащих женского пола в рядах ВС РФ, значимо повысился уровень гинекологических заболеваний у данного контингента, в том числе ИППП. Так, в структуре онкогинекологических заболеваний РШМ у военнослужащих занимает второе место (после рака яичников) и за последние 6 лет заболеваемость этим видом опухоли возросла почти в два раза, однако, низкий охват (менее 30%) профилактическими осмотрами всех военнослужащих женского пола не позволяет оценить истинную заболеваемость CIN и раком шейки матки в ВС РФ [83, 84]. На сегодняшний день существует большое число работ, посвященных изучению эффективности вакцинации против ВПЧ среди гражданского населения, однако работ, изучающих целесообразность и эффективность вакцинопрофилактики среди военнослужащих ВС РФ до настоящего времени, не проводилось. С учетом полученных данных, были поставлены задачи по изучению заболеваемости ВПЧ среди военнослужащих женского пола ВС РФ из числа курсантов; определению особенностей течения ПВИ высокого онкогенного

риска у военнослужащих женского пола в зависимости от вирусной нагрузки, сроков инфицирования и клинических проявлений; а также оценить влияние факторов военного труда на риск возникновения и распространенность ассоциированных с ПВИ заболеваний у военнослужащих-женщин.

Поскольку в настоящее время не существует этиотропного лечения ВПЧ, единственно эффективным способом борьбы с этим вирусом, и, как следствие, ранним развитием онкогинекологических заболеваний, является его своевременное выявление и профилактика [30, 68, 154]. В связи с этим одной из главных задач настоящего диссертационного исследования была разработка и обоснование внедрения комплекса мероприятий по профилактике заболеваний, ассоциированных с ВПЧ у военнослужащих-женщин.

Для реализации цели и задач диссертационного исследования были изучены результаты обследования и лечения 582 женщин на предмет инфицированности ПВИ высокого онкогенного риска, наличия ВПЧ-ассоциированных гинекологических и онкологических заболеваний.

С учетом принадлежности к военной службе, проведенной до начала половой жизни вакцинопрофилактики против ВПЧ, а также сексуальной активности, все пациентки были подразделены на 3 группы. Первая группа представлена 480 военнослужащими пациентками, не вакцинированными от ВПЧ. С учетом их сексуальной активности на момент поступления в учебное военное заведение были выделены подгруппы: 1а – сексуально-активные военнослужащие женского пола (n=225) и 1б – сексуально-неактивные военнослужащие женского пола (n=255). Вторую группу составили сексуально-неактивные военнослужащие лица, вакцинированные против ВПЧ (n=30). Третья контрольная группа состояла из 72 гражданских сексуально-активных женщин.

Согласно протоколу гинекологического обследования, всем пациенткам проводился общий осмотр, осмотр молочных желез, наружных половых органов. Всем сексуально-активным женщинам проводился осмотр шейки матки и влагалища в зеркалах, бимануальное влагалищное исследование с целью оценки состояния внутренних половых органов. Обследование женщин было направлено

на диагностику инфицированности ВПЧ и ИППП, наличие или отсутствие гинекологических и экстрагенитальных заболеваний, онкогинекологический скрининг. С этой целью ежегодно выполнялось микроскопическое исследование отделяемого из цервикального канала и влагалища, окрашенного по Граму; рН-метрия вагинального содержимого; ПАП-тест; ВПЧ-тестирование и обследование на иные ИППП, расширенное кольпоскопическое исследование.

Таким образом, по возрасту, инфицированности, сексуальной активности, сопутствующим соматическим и гинекологическим заболеваниям группы были однородны.

Анализ инфицированности военнослужащих женского пола Санкт-Петербургского гарнизона проводился с учетом определения генотипа ВПЧ и его вирусной нагрузки. Согласно представленным в литературе данным, тип вируса и показатель его вирусной нагрузки являются главными критериями, повышающими риск развития цервикальных неоплазий и РШМ [36, 57, 75, 94, 97, 94, 183, 211].

Полученные нами результаты первичного обследования женщин для выявления распространенности инфицирования ПВИ показали, что 23,6% военнослужащих-женщин из подгруппы 1а были инфицированы ВПЧ высокого онкогенного риска. Инфицированность ВПЧ через год от начала половой жизни среди женщин из подгруппы 1б составила 38,4%, что в два раза превышает показатели инфицированности ВПЧ в первой подгруппе обследованных. Инфицированность ПВИ пациенток третьей группы на начало исследования статистически не отличалась от данных, полученных у женщин 1а подгруппы. Это обстоятельство объясняется тем, что пациентки подгруппы 1а до поступления на военную службу относились к категории гражданского населения и на начало исследования не имели дополнительного воздействия факторов военной службы.

По результатам первичного обследования при поступлении на военную службу у 53 (23,6%) пациенток из подгруппы 1а были диагностированы различные генотипы ВПЧ. Чаще остальных выявлялись ВПЧ 16 и 18 типов, наиболее онкогенные штаммы – 48,6% и 28,4% соответственно. Значительно реже

диагностировались 31, 33, 51 и 56 типы. Сочетанное инфицирование 2 типами ВПЧ было определено у 21 (39,6%) из 53 инфицированных военнослужащих-женщин. Клиническая значимость этих генотипов ВПЧ связана с их высоким онкогенным потенциалом. Согласно представленным в литературе данным, ВПЧ 16 и 18 типов диагностируются более чем у 70% пациенток с диагностированным РШМ [110, 164]. Таким образом, обследование военнослужащих пациенток на ПВИ высокого онкогенного риска является актуальным.

Результаты диссертационного исследования показали, что средняя вирусная нагрузка составила 4,09 lg (в диапазоне от 1,8 до 8,54 lg) и медиане 3,63 lg. Показатели вирусной нагрузки у пациентов с монотипом ВПЧ была выше, чем у больных инфицированных одновременно несколькими видами вируса – 4,5 и 3,4 lg соответственно, при медиане 3,66 и 3,45 соответственно. Сравнение количественных показателей по разновидностям ВПЧ показало, что вирусная нагрузка ВПЧ 16 типа значимо выше, чем у 18, 31, 33, 51 и 56 типов. Соотношение числа вирусных частиц между 16 и 18 типами ВПЧ (16/18) составило 1,18 lg ($p = 0.05$); между 16 и 31 генотипами – 1,62 lg ($p = 0.05$); 16 и 33 – 1,6 lg ($p = 0.05$); 16 и 51 – 1,09 ($p = 0.05$); 16/56 – 1,25 lg ($p = 0.05$). С целью оценки динамики течения и контагиозности ВПЧ все пациентки проходили ежегодное обследование. Самостоятельная элиминация возбудителя в течение первого года наблюдения была зарегистрирована у 8 женщин, что составило 15,1% от ранее инфицированных женщин.

За первый год военной службы число инфицированных различными генотипами ВПЧ курсанток из подгруппы 1а увеличилось на 26,4% и составило 72 случая. Средняя вирусная нагрузка у пациенток, ранее инфицированных ВПЧ, увеличилась на 10,9% и составила 4,59 lg (медиана 4,36 lg). Через 2 года военной службы число пациенток, у которых была диагностирована ПВИ, увеличилось еще на 28,7%. Таким образом, общий прирост ВПЧ-инфицированных женщин за 2 года военной службы составил 47,5%. Частота элиминации вируса за 2 года составила 29,2%. В течение последующих 3 лет наблюдения статистически значимого прироста инфицированных пациенток в подгруппе 1а не наблюдалось.

Ежегодный прирост инфицированных не превышал 11,2% при ежегодной элиминации до 9,6% случаев ($p \geq 0,05$).

В течение всего периода наблюдения преобладало инфицирование ВПЧ 16 и 18 типами. Обращает внимание некоторое увеличение частоты встречаемости 16 типа ВПЧ на 2-м году военной службы, однако эта динамика была статистически недостоверна ($p \geq 0,05$). Важно отметить, что у пациенток в течение 2-х лет военной службы имели место случаи инфицирования дополнительно 35, 39, 45, 52 или 58 разновидностями ВПЧ, которых не было выявлено ни у одной из пациенток при первичном осмотре.

Анализ полученных результатов показал так же ежегодное увеличение количественного показателя вирусной нагрузки по всем типам ВПЧ. Статистически достоверное увеличение вирусной нагрузки было между 1 и 3 годами наблюдения по 16, 18, 31, и 33 генотипам вируса. Подобная динамика объясняется воздействием социально-психологических факторов военной службы. В первую очередь это факторы тяжести и напряженности труда, связанные с большой психоэмоциональной нагрузкой, ответственностью и необходимостью прохождения службы в больших воинских коллективах, изменением условий труда и быта пациенток, поступивших на военную службу, изменением характера питания и половой жизни.

Таким образом, в группе пациенток, сексуально-активных до поступления на военную службу, отмечалось увеличение числа женщин, инфицированных ВПЧ и нарастание вирусной нагрузки, как среди вновь инфицированных, так и у пациенток, ранее пораженных ВПЧ. К концу второго года военной службы 44,9% военнослужащих-женщин, из числа этой подгруппы (1а) были инфицированы различными генотипами ВПЧ. Преимущественно были диагностированы 16 и 18 типы ВПЧ – 73,3% и 35,6% соответственно, со средней вирусной нагрузкой 5,32 lg (диапазон от 1,98 lg до 9,15 lg), что по используемой классификации соответствует выраженной вирусной нагрузке и отражает наличие или высокий риск развития цервикальных неоплазий, о чем свидетельствуют данные, представленные в источниках литературы [32, 33].

Оценка риска инфицирования и особенностей течения ПВИ у военнослужащих-женщин, поступающих на военную службу, проводилась на основании наблюдения и обследования за группой пациенток, начавших половую жизнь после первичного скрининга (подгруппа 1б). Из них 150 женщин начали половую жизнь в течение первого года от начала исследования, еще 105 на втором году военной службы. На момент поступления на военную службу во всех случаях отсутствовали признаки ВПЧ и онкогинекологических заболеваний.

На основании данных проведенного анализа было выявлено, что через год после начала половой жизни у 98 (38,4%) военнослужащих-женщин диагностируются различные генотипы ВПЧ.

Интересным представляется тот факт, что уже через 1 год инфицированность пациенток, только начавших половую жизнь (подгруппа 1б), статистически не отличается от инфицированности женщин, длительно ведущих половую жизнь (подгруппа 1а). По структуре ПВИ обе группы не различались. Статистически значимыми были различия по вирусной нагрузке. У пациенток, длительно живущих половой жизнью, вирусная нагрузка (подгруппа 1а) была выше, чем у женщин, первично инфицированных ВПЧ (подгруппа 1б) ($p \leq 0,05$). При анализе течения папилломавирусной инфекции видно, что через 2 года наблюдения вирусная нагрузка между группами пациенток статистически не отличается ($p \geq 0,05$).

Результаты показали, что риск заболевания одновременно несколькими штаммами ВПЧ через 1 год составляет 31,5%, а через 2 года этот показатель возрастает до уровня 38,4%, что соответствует показателю 1а подгруппы. Анализ инфицированности пациенток в течение последующего периода наблюдения показал, что максимальный прирост заболевших отмечался к концу 1 года наблюдения, через 2 года после начала половой жизни было выявлено отсутствие выраженного прироста заболевших – 38,4% на первом году и 40,4% на 2 году. Элиминация вирусной ДНК составила 9,4%.

Помимо выявления инфицированности ВПЧ, в анализируемых группах оценивалось наличие у пациенток гинекологических заболеваний. Данные

литературы показали, что у пациенток, инфицированных ВПЧ, статистически значимо чаще диагностируются различные гинекологические заболевания, а также ИППП [10, 37, 93]. Полученные нами данные коррелируют с общемировой тенденцией, так наличие патологии со стороны половых органов было диагностировано у 51,3% пациентки [52]. На первом месте среди гинекологических заболеваний вне зависимости от группы наблюдения были воспалительные и дисбиотические заболевания (микотический вагинит, неспецифический вагинит, бактериальный вагиноз). На их долю приходилось до 43,0% от всех выявленных гинекологических заболеваний у военнослужащих. На втором месте находились доброкачественные заболевания шейки матки, которые проявлялись в 17,0% случаев. На долю остальных заболеваний приходилось 18,4%. Важно отметить, что частота выявления и структура гинекологических заболеваний статистически значимо не различалась между пациентками подгрупп 1а и 1б. Во 2-й группе их частота была значительно ниже – 3,8%. Число одновременно выявленных гинекологических заболеваний не отличалось у пациенток в различных анализируемых группах.

Отдельным разделом в диссертационном исследовании было изучение влияния сопутствующей соматической патологии на риск контаминации ВПЧ. С этой целью были изучены данные о наличии у пациенток, инфицированных ВПЧ, анемии, заболеваний ЖКТ и щитовидной железы. О риске усугубления течения ВПЧ на фоне ряда соматических заболеваний говорится в ряде научных публикаций [11]. Однако, многоцентровых исследований, посвященных этой проблеме у военнослужащих, до сих пор проведено не было.

Лабораторные признаки хронической анемии легкой или средней степени тяжести были диагностированы у 35,6% инфицированных ВПЧ пациенток. У пациенток с диагностированной хронической анемией достоверно чаще выявлялось инфицирование одновременно несколькими типами ВПЧ (65,5%), и отмечалась более высокая вирусная нагрузка по основным онкогенным типам ПВИ. При наличии у пациенток анемии диагностировалась статистически

значимо более высокая вирусная нагрузка ВПЧ 16, 18, 31, 33, 39 наиболее онкогенных типов.

Зависимости развития ВПЧ от наличия у пациенток заболеваний щитовидной железы, ВСД и заболеваний желудочно-кишечного тракта в ходе исследования выявлено не было.

Нами также были изучены данные о наличии у пациентов, инфицированных ВПЧ, сопутствующих ИППП: *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Ureaplasma spp.*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Herpes simplex virus 1/2* типов. ИППП были диагностированы в 109 (22,7%) случаях. ИППП выявлялись у пациентов, инфицированных ВПЧ в 11,5% случаев и в 11,2% – у не инфицированных ПВИ больных. При анализе распространенности ИППП, в 43,6% случаев отмечалось сочетание высоконкогенных типов ВПЧ с ИППП. Наиболее часто встречались *Ureaplasma spp.* (16,7%) и *C. trachomatis* (12,6%), другие инфекции – *T. vaginalis*, *Herpes simplex virus* встречались с одинаковой частотой 4,9%, *M. hominis* и *M. genitalium* в 3,9% и 1,0% случаев соответственно.

Таким образом, у военнослужащих женского пола из числа курсантов выявлена высокая инфицированность высокоонкогенными типами ВПЧ, которая за период наблюдения составила 44,9% в 1а группе и 40,4% в 1б группе. Полученные результаты сопоставимы с имеющимися данными в литературе [46, 52, 62, 150]. Прирост инфицированности составил 47,5%. Общее количество инфицированных ВПЧ – 42,5% (204 чел). Самыми распространенными явились 16 (48,6%) и 18 (28,4%) типы вируса. Самостоятельная элиминация вирусной ДНК произошла в 29,2% случаях. В среднем, в течение года элиминация не превышала 9,4%. Количество вирусной ДНК составило 5,32 lg, которая соответствует выраженной вирусной нагрузке и является значимым фактором риска наличия или возникновения неопластических процессов шейки матки, что подтверждается данными отечественных и зарубежных авторов [25, 48, 115, 171, 210].

Полученные нами результаты свидетельствуют о высокой информативности и целесообразности выявления ДНК ВПЧ у военнослужащих-женщин. Регулярная

идентификация ДНК ВПЧ и его количественное определение позволит, во-первых, правильно интерпретировать результаты цитологического скрининга при возникновении спорных моментов, а, во-вторых, выделить группу пациенток, у которых имеется максимальный риск развития злокачественного новообразования для углубленного обследования и изменений сроков наблюдения. Комбинированное цитологическое и кольпоскопическое исследования обеспечивали высокую диагностическую значимость для выявления цервикальных неоплазий.

В связи с этим, были утверждены Временные инструкции по организации проведения диспансеризации, профилактических и лечебно-оздоровительных мероприятий диспансерного наблюдения военнослужащих Вооруженных сил Российской Федерации от 29.12.2018г., куда было включено исследование отделяемого из цервикального канала методом ПЦР на ВПЧ, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*.

Также данные нашего исследования позволили внести изменения в "Календарь профилактических прививок военнослужащим ВС РФ на мирное время", куда была включена профилактическая прививка против ВПЧ.

После вступления календаря профилактических прививок в силу, из вновь поступивших в ВВОО МО РФ девушек была выбрана группа в количестве 30 человек, сексуально-неактивных. Им была проведена иммунизация 4-валентной вакциной против ВПЧ в разовой дозе 0,5 мл в/м, по схеме: 0 – 2 – 6 месяцев с последующим динамическим наблюдением.

В течение первого года наблюдения 17 (56,7%) пациенток начали половую жизнь. К концу второго года наблюдения все 30 женщин были сексуально-активны. На первом году наблюдения комплексное гинекологическое обследование проведено 17 начавшим половую жизнь женщинам. Обращало внимание большая доля пациенток с микотическим вагинитом и бактериальным вагинозом – 17,6% и 11,8% соответственно. Кисты яичника, выявленные в 17,6% случаев, носили функциональный характер. Нарушение менструального цикла определялось у 23,5% женщин этой подгруппы, что объяснимо воздействием

психоэмоциональных факторов военного труда, о чем свидетельствуют результаты многочисленных исследований [12, 17, 76, 77].

В результате ежегодного наблюдения по данным ВПЧ-тестирования и цитологического исследования в группе вакцинированных женщин не было зафиксировано ни одного случая выявления ДНК ВПЧ и цервикального интраэпителиального поражения.

Таким образом, данные мировой литературы и собственных исследований свидетельствуют о том, что вакцинация против ВПЧ является крайне важным инструментом в вопросе профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Вакцинопрофилактика позволит предотвратить инфицированность самыми онкогенными типами ВПЧ – 16, 18-м практически на 98-100% и существенно снизить заболеваемость РШМ [54, 70, 126, 161, 174].

Однако наличие других онкогенных типов вируса не исключает внедрение и использование современных скрининговых программ, которые являются высокочувствительными и специфичными по отношению к диагностике и профилактике РШМ.

Полученные в результате диссертационного исследования данные по распространенности инфицирования ВПЧ и их связи с ассоциированными заболеваниями, позволили проанализировать влияние факторов военной службы на риск инфицирования и контагиозности ВПЧ у военнослужащих, а также разработать математическую модель, позволяющую определять степень риска развития ВПЧ-ассоциированных заболеваний у военнослужащих женского пола при поступлении на военную службу.

С целью определения риска развития CIN с факторами, связанными с особенностями половой жизни, материально-бытовыми условиями, наличием сопутствующих заболеваний и отдельными факторами военной службы выполнен корреляционный анализ. В результате проведенного анализа установлено, что на инфицированность ВПЧ у военнослужащих женского пола и женщин из контрольной группы сопоставимо влияют такие параметры как количество половых партнеров, отсутствие контрацепции, наличие сопутствующих ИППП.

Необходимо отметить, что у контрольной группы выявлена низкая корреляционная связь (0,14) материально-бытовых условий с инфицированностью ВПЧ по сравнению с группой военнослужащих (0,38). При этом у контрольной группы отсутствовал психоэмоциональный стресс, связанный с военной службой, тогда как у военнослужащих обнаружена корреляционная связь средней силы с указанной группой факторов (0,42). Достоверность полученной математической модели подтверждается данными статистического регрессионного анализа.

Таким образом, предложенная математическая модель прогнозирования может быть использована с целью снижения риска развития ВПЧ-ассоциированных заболеваний путем уменьшения влияния факторов военной службы при поступлении женщин в ряды ВС РФ.

ВЫВОДЫ

1. Инфицированность вирусом папилломы человека у женщин в возрасте от 18 до 25 лет в течение первого года от начала несения воинской службы составила 23,6%, к концу второго года службы отмечался пик инфицированности, который достигал 44,9%.

2. В структуре инфицирования папилломавирусной инфекцией преобладали 16 (48,6%) и 18 (28,4%) типы вируса, с вирусной нагрузкой 5,32 Ig, что соответствует наличию или высокому риску развития цервикальной неоплазии. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения разной степени тяжести диагностированы у 18,6% военнослужащих-женщин, инфицированных ВПЧ. Вирусная нагрузка, превышающая 5,32 Ig, повышает риск развития цервикальной неоплазии на 62,4% ($p < 0,05$).

3. Риск инфицирования вирусом папилломы человека и развития цервикальных неоплазий у военнослужащих женского пола зависит как от рискованного сексуального поведения, так и факторов, связанных с условиями службы и быта, выполнением специальных задач, несением дежурств. Установлена положительная корреляционная связь с числом половых партнеров (0,52), отсутствием барьерной контрацепции (0,44), наличием ИППП (0,56), длительностью персистенции ВПЧ высокого канцерогенного риска (0,68), психоэмоциональным стрессом (0,47), неудовлетворительными материально-бытовыми условиями военной службы (0,42).

4. У военнослужащих женского пола, вакцинированных против вируса папилломы человека, после дебюта сексуальной активности не было зарегистрировано ни одного случая инфицирования ВПЧ в течение 3-х лет наблюдения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью сохранения репродуктивного здоровья военнослужащих женского пола, при поступлении на военную службу целесообразно проведение обследования на наличие папилломавирусной инфекции. Сексуально-неактивным и ВПЧ-неинфицированным женщинам молодого возраста следует проводить вакцинопрофилактику вируса папилломы человека.

2. Учитывая, что сочетание папилломавирусной инфекции с ИППП повышает риск развития цервикальных неоплазий, рекомендовать в рамках диспансеризации у военнослужащих-женщин молодого возраста проводить обследование на ИППП.

3. Проводить комплексную оценку здоровья ВПЧ-инфицированных военнослужащих женского пола и своевременно проводить лечебные мероприятия при выявлении хронической анемии и другой соматической патологии.

4. Учитывая факторы военной службы, с целью профилактики инфицирования ВПЧ молодых женщин, целесообразно изучить особенности заболеваемости папилломавирусной инфекцией у военнослужащих мужского пола в Российской Федерации и разработать пути их своевременной диагностики и профилактики.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АБЭ	—	ацетобелый эпителий
ВВОО	—	Высшая военная образовательная организация
ВКР	—	высокий канцерогенный риск
ВОЗ	—	Всемирная организация здравоохранения
ВПГ	—	вирус простого герпеса
ВПЧ	—	вирус папилломы человека
ВС РФ	—	Вооруженные силы Российской Федерации
ГЭ	—	геномный эквивалент
ИППП	—	инфекции, передаваемые половым путем
ЗТ	—	зона трансформации
МПЭ	—	многослойный плоский эпителий
НИР	—	научно-исследовательская работа
ПАП-тест	—	Папаниколау цитологический тест
ПВИ	—	папилломавирусная инфекция
ПЦР	—	полимеразная цепная реакция
РШМ	—	рак шейки матки
УЗИ	—	ультразвуковое исследование
ФГБВОУ ВО	—	Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение Высшего образования
ASCUS	—	atypical squamous cells of undetermined significance (клетки плоского эпителия с атипией неясного значения)
CIN	—	cervical intraepithelial neoplasia (цервикальная интраэпителиальная неоплазия)
CIS	—	carcinoma in situ: преинвазивный рак
FDA	—	Food and Drug Administration (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов)
HSIL	—	high-grade squamous intraepithelial lesion (плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени тяжести)

IARC	— International agency for research on cancer (Международное агентство по исследованиям рака)
IFCPC	— International federation for colposcopy and cervical pathology (Международная федерация по кольпоскопии и цервикальной патологии)
LSIL	— low-grade squamous intraepithelial lesion (плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени тяжести)
NILM	— negative for intraepithelial lesion or malignancy (негативные в отношении интраэпителиального поражения или злокачественности)
TBS	— The Bethesda system (цитологическая классификация состояния эпителия шейки матки)

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абакарова, П.Р. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки. Возможности комплексной терапии / П.Р. Абакарова, В.Н. Прилепская // Гинекология. – 2017. – №5. – С. 4–9.
2. Абашин, В.Г. Современные проблемы военной гинекологии / В.Г. Абашин, Ю.В. Цвелев // Труды Военно-медицинской академии. – 2007. – Т.260. – 272с.
3. Абрамовских, О.С. Папилломавирусная инфекция уrogenитального тракта: эпидемиологические аспекты (обзор) / О.С. Абрамовских, В.Ф. Долгушина, Л.Ф. Телешева, О.И. Летяева, Е.А. Антимирова. – Гинекология. – 2016. – №02. – С. 34–39.
4. Аполихина, И.А. Оптимизация диагностических и лечебных мероприятий у больных с папилломавирусной инфекцией гениталий // Автореф. дис. ...канд.мед.наук. – М., – 1999. – 23 с.
5. Артамонов, В. А. Правовые аспекты классификации условий военной службы: поиск оптимальных решений / В.А. Артамонов, С.М. Григорьев // Юридическая наука. – 2016. – №6. – С. 106–107.
6. Артифексов, С.Б. Особенности сексуально-репродуктивного поведения военнослужащих / С. Б. Артифексов, М.Ю. Сергеев // Воен.- мед. журнал. – 2009. – №7. – С. 55–59.
7. Бакшеев, С.Н. Распространенность ВПЧ в мире и России / С.Н. Бакшеев, О.Д. Руднева // Status Praesens. – 2012. – №5(11). – С. 74.
8. Батыршина, С.В. Папилломавирусная инфекция: оптимизация диагностики и лечения / С.В. Батыршина, А.В. Шулаев, Д.Р. Акберова // Клиническая дерматология и венерология. – 2015. – №5. – С. 67–77.
9. Бахидзе, Е.В. Роль вируса папилломы человека в диагностике, мониторинге и прогнозе рака шейки матки / Е.В. Бахидзе, И.Л. Аршавская // Сибирский онкологический журнал. – 2012. – №3(51). – С. 34–40.

10. Бебнева, Т.Н. Цервициты — нерешенная проблема гинекологии / Т.Н. Бебнева, М.Р. Оразов, И.Н. Костин // Доктор.Ру. – 2018. – №6(150). – С. 34–39.
11. Бебнева, Т.Н. Некоторые клинические аспекты папилломавирусной инфекции / Т.Н. Бебнева // Гинекология. – 2007. – №01. – С. 20–24.
12. Бельских, А.Н. Женщины в армии и медицине / А.Н. Бельских, В.Г. Абашин, А.А. Шмидт // Клиническая медицина. – 2017. – №10. – С. 956–960.
13. Брико, Н.И. ВПЧ-ассоциированные поражения в Российской Федерации: оценка состояния проблемы / Н.И. Брико, П.Д. Лопухов, А.Д. Каприн, Е.Г. Новикова [и др.] // Современная онкология. – 2019. – №1. – С. 45–50.
14. Брико, Н.И. Необходимость контроля ВПЧ-ассоциированных заболеваний. / Н.И. Брико, П.Д. Лопухов // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2017. – №2(93). – С. 10–15.
15. Гаврикова, М.В. Роль количественного тестирования вируса папилломы человека в диагностике и постлечебном наблюдении цервикальных интраэпителиальных поражений высокой степени тяжести // Дис. ... канд. мед. наук. – 2010. – 117 с.
16. Гайворонская, А.Г. Вирус папилломы человека. Новые возможности вакцинопрофилактики / А.Г. Гайворонская, М.В. Федосеенко, Д.А. Новикова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Т.13. – №6. – С. 40–45.
17. Гайворонских, Д.И. Пути улучшения репродуктивного здоровья военнослужащих-женщин и членов семей военнослужащих: дисс. ... канд.мед.наук. – СПб. – 1999. – 119 с.
18. Гардасил вакцина против вируса папилломы человека квадривалентная рекомбинантная (типов 6,11,16,18) // Педиатрическая фармакология. – 2007. – Т.4. – №2. – С. 92–94.
19. Государственный реестр лекарственных средств. – [Электронный ресурс удаленного доступа]. – Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru>
20. Губерницкая, С.В. Сексуальное поведение и распространенность возбудителей урогенитальных инфекций у военнослужащих / С.В. Губерницкая, О.С. Сахаров, И.Г. Мосягин // Экология человека. – 2009. №11. – С. 25–28.

21. Губерницкая, С.В. Медицинские риски формирования сексуальной культуры военнослужащих: автореф. дис. ... к-та мед. наук / С.В. Губерницкая // Волгоград. – 2013. – 23 с.
22. Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака: Клинические рекомендации (протоколы диагностики и ведения больных) / Коллектив авторов // М. – 2017г. – 55 с.
23. Дубровина, С.О. Первичная и вторичная профилактика рака шейки матки (по материалам рекомендаций Американского общества клинической онкологии, март 2017) / С.О. Дубровина // Consilium Medicum. – 2017. – №19(6). – С. 66–71.
24. Зорин, О.Л. Правовые основы безопасности военной службы в Российской Федерации: моногр. / О.Л. Зорин, М.Н. Бакович, Ю.А. Шурыгина // За права военнослужащих. – 2015. – №141. – 256 с.
25. Зыкова, Т.А. Распространенность, вирусная нагрузка и типовое разнообразие ВПЧ высокого онкогенного риска среди больных с воспалительными и опухолевыми заболеваниями / Т.А. Зыкова, Г.А. Неродо, О.А. Богомоллова // Медицинский вестник Юга России. – 2018. – №9(1). – С. 42–50.
26. Карташов, В.Т. Организация диспансеризации в ВС РФ: методические указания / В.Т. Карташов [и др.] // Москва, Военное издательство. – 2005. – 124 с.
27. Кашенко, Е.А. Секс в армии / Е.А. Кашенко // URSS. – 2013. – 272 с.
28. Киселев, Л.Л. Лев Зильбер – создатель отечественной школы медицинских вирусологов / Л.Л. Киселев, Г.И. Абелев, Ф.Л. Киселев // Вестник Российской академии наук. – 2003. – Т.73. – №7. – С. 647–659.
29. Комплексная профилактика рака шейки матки и борьба с ним - здоровое будущее для девочек и женщин // ВОЗ. – 2013. – 16 с.
30. Коннон, С.Р.Д. Рак шейки матки: профилактика и скрининг (новые данные) / С.Р.Д. Коннон, М.А. Союнов // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т.6. – №3. – С. 72–82.
31. Краснопольский, В. И. Эффективность вакцинопрофилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний и рака шейки матки в Московской области. / В.И.

Краснопольский, Л.С. Логутова, Н.В. Зароченцева [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2015. – №37. – С. 105–110.

32. Куевда, Д.А. Клиническая валидация количественного ВПЧ-теста "АмплиСенс ВПЧ ВКР скрин-титр-FL" в соответствии с международными требованиями / Д.А. Куевда, О.Ю. Шипулина, Г.Н. Минкина [и др.] // Сборник трудов VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика-2010». – 2010. – Т. III. – С. 380–383.

33. Куевда, Д.А. Разработка и апробация метода количественного определения ДНК генотипов вируса папилломы человека на основе ПЦР в режиме реального времени / Д.А. Куевда, О.Ю. Шипулина, Шипулин Г.А. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. – №4. – С. 18–21.

34. Кунцевич, Л.Д. Значение местного применения индукторов интерферона в комплексном лечении женщин с папилломавирусной инфекцией / Л.Д. Кунцевич, Е.В. Шибаева, В.Д. Комарова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2010. – №6. – С. 49–53.

35. Мельниченко, П.И. Проблема "Женщина и армия" в современных вооруженных силах России / П.И. Мельниченко, Ю.В. Лизунов [и др.] // Физиолого-гигиеническая оценка условий военной службы женщин в вооруженных силах Российской Федерации. – СПб: ВМедА. – 1999. – 122 с.

36. Леваков, С.А. Этиология и патогенез цервикальных интраэпителиальных неоплазий (обзор зарубежной литературы) / С.А. Леваков, Н.А. Шешукова, Л.С. Дабагян // МС. – 2015. – №17. – С. 149–150.

37. Ледина, А.В. Цервикальная неоплазия: как предупредить и вылечить? / А.В. Ледина, А.Х. Гайдарова, Е.В. Ледин // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение – 2016. – №3. – С. 103–108.

38. Логинова, И.В. Гигиенические проблемы разработки и создания профессиональной одежды для военнослужащих-женщин / И.В. Логинова // Физиолого-гигиеническая оценка условий военной службы женщин в вооруженных силах Российской Федерации. – СПб: ВМедА. – 1999. – 122 с.

39. Назарова, Н.М. ВПЧ-ассоциированные заболевания у женщин и мужчин: принципы диагностики, лечения, профилактики / Н.М. Назарова, С.В. Павлович, Д.И. Атгоева // Медицинский совет. – 2019. – №7. – С. 82–86.
40. Намазова-Баранова, Л.С. Вакцинопрофилактика рака шейки матки: новые клинические данные / Л.С. Намазова-Баранова // Практическая фармакология. – 2009. – №6. – С. 36–40.
41. Нарвская, О.В. Вирус папилломы человека. Эпидемиология, лабораторная диагностика и профилактика папилломавирусной инфекции / О.В. Нарвская // Инфекция и иммунитет. – 2011. – Т.1. – №1. – С. 15–22.
42. Нигматуллин, Л.М. Впч-ассоциированные онкологические заболевания / Л.М. Нигматуллин // Поволжский онкологический вестник. – 2017. – №2 (29). – С. 48–55.
43. Ордянц, И.М. Рецидивирование ВПЧ-инфекции после комбинированного лечения заболеваний шейки матки / И.М. Ордянц, Н.В. Буянова, М.Б. Абдурахманова // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2018. – №3 (21). – С. 47–52.
44. Официальный сайт московского кадетского корпуса Пансион воспитанниц Министерства обороны Российской Федерации [Электронный ресурс удаленного доступа]. – Режим доступа: <http://www.pansion.mil.ru>
45. Официальный сайт Министерства обороны Российской Федерации [Электронный ресурс удаленного доступа]. – Режим доступа: <http://www.mil.ru>
46. Папилломавирусная инфекция: основные направления в диагностике и лечении. Гинекология. – 2017. – №6. – С. 34–37.
47. Пестрикова, Т.Ю. Папилломавирусная инфекция и рак шейки матки: методы профилактики / Т.Ю. Пестрикова, Ю.О. Панфилова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2014. – №4. – С. 140–143.
48. Пестрикова, Т.Ю. Оценка вирусной нагрузки у пациенток с ВПЧ-ассоциированным цервицитом в процессе комплексного лечения / Т.Ю. Пестрикова, Ю.О. Панфилова, Е.А. Юрасова, А.В. Котельникова // Гинекология. – 2017. – №3. – С. 45–48.

49. Приказ от 18.06.2011г. №800 «Об утверждении руководства по диспансеризации военнослужащих в Вооруженных силах Российской Федерации».

50. Приказ от 29.12.2018г. «Временные инструкции по организации проведения диспансеризации, профилактических и лечебно-оздоровительных мероприятий диспансерного наблюдения военнослужащих ВС РФ».

51. Приказ заместителя Министра обороны Российской Федерации от 30 сентября 2015г №161/7/10015 «Об утверждении календарей профилактических прививок в ВС РФ».

52. Прилепская, В.Н. Особенности диагностики, клинической картины и лечения заболеваний, ассоциированных с ПВИ / В.Н. Прилепская, Э.Р. Довлетханова // Гинекология. – 2013. – Т. 15. – № 5. – С. 7–12.

53. Прилепская, В.Н. Современный взгляд на возможности терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний гениталий у женщин / В.Н. Прилепская, Э.Р. Довлетханова // Гинекология. – 2012. – №6. – С. 4–7.

54. Прилепская, В.Н. Вакцинация против ВПЧ-ассоциированных заболеваний и рака шейки матки теоретические и практические аспекты / В.Н. Прилепская, М.Д. Зардиашвили [и др.] // Медицинский совет. – 2016. – №12. – С. 120–125.

55. Прилепская, В.Н. Цитомегаловирусная инфекция: возможности терапии во время беременности / В.Н. Прилепская, А.В. Ледина, Н.А. Короткова // Гинекология. – 2014. – №16(3). – С. 35–37.

56. Прилепская, В.Н. Вирус папилломы человека и бактериальный вагиноз / В.Н. Прилепская, Н.М. Назарова // Женская консультация. – 2014. – С. 3–17.

57. Протасова, А.Э. Диагностика и выбор тактики ведения больных с диспластическими изменениями плоского эпителия шейки матки / А.Э. Протасова, В.Ф. Беженарь, А.А. Цыпурдеева [и др.] // Ж. акуш. и жен. болезн. // – 2013. – №1. – С. 55–63.

58. Профилактика рака шейки матки: Руководство для врачей / Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепская, Т.Н. Бебнева и др. – М.: МЕДпресс-информ. – 2012. – 192 с.
59. Радзинский, В.Е. Скрининг опухолевых заболеваний органов репродуктивной системы: возможности и перспективы / В.Е. Радзинский, И.П. Аминодова, Д.С. Крючко // Ульяновский медико-биологический журнал. 2018. №3. – С. 63–79.
60. Роговская, С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки / С.И. Роговская // М.: ГЭОТАР Медиа. – 2011. – 22 с.
61. Роговская, С.И. Шейка матки, влагалище, вульва: физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руководство для практикующих врачей / С.И. Роговская, Е.В. Липова // М. – 2016. – 832 с.
62. Роговская, С.И. Распространенность папилломавирусной инфекции в России / С.И. Роговская, И.В. Михеева, О.Ю. Шипулина [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2012. – №1(62). – С. 25–29.
63. Роговская, С.И. Новое в кольпоскопии / С.И. Роговская, Н.М. Подзолкова, Г.Н. Минкина [и др.] // Гинекология. – 2011. – №13(5). – С. 62–66.
64. Роик, Е.Е. Эпидемиологические особенности папилломавирусной инфекции / Е.Е. Роик, А.Н. Баранов, Н.Д. Трещева // Экология человека. – 2015. – №5. – С. 21–26.
65. Рыков, С.Л. Личностная самореализация военнослужащих-женщин в военно-социальной среде / С.Л. Рыков // Гендерные стереотипы в современной России. М.:МАКС Пресс. – 2007. – С. 169–188.
66. Светличная, Т.Г. Характеристика сексуальной культуры военных моряков / Т.Г. Светличная, И.Г. Мосягин, С.В. Губерницкая // Социологический журнал. – 2012. – № 3. – С. 112–128.
67. Свистушкин, В.М. Современное состояние проблемы респираторного папилломатоза гортани / В.М. Свистушкин, К.Б. Волкова // РМЖ. – 2015. – №23. – С. 1377–1380.

68. Селезнева, Т.С. Борьба с инфекциями, управляемыми средствами вакцинопрофилактики / Т.С. Селезнева // Федеральный справочник здравоохранение в России. – 2011. – №11. – С. 233–244.
69. Солодков, А. С. Медико-психологическое сопровождение военнослужащих в военном вузе / А.С Солодков, В.В. Юсупов, К.В. Днов [и др.] // Ученые записки университета Лесгафта. – 2015. – №5(123). – С. 254–258.
70. Стерн, П.Л. Вакцины для профилактики рака шейки матки / под ред. П.Л. Стерна, Г.С. Китченера; пер. с англ. под общ. ред. акад. РАМН Г.Т. Сухих, проф. В.Н. Прилепской // МЕДпресс-информ. – 2011. – 192 с.
71. Сухих, Г.Т. Диагностика, профилактика и лечение папилломавирусной инфекции гениталий у женщин: учебное пособие / Г.Т. Сухих, И.А. Аполихина, Т.В. Лопатина // М. – 2010. – 47 с.
72. Терентьев, Л.П. Оптимизация межличностных взаимоотношений военнослужащих-женщин в военной среде / Л.П. Терентьев, М.Н. Тихонов // Физиолого-гигиеническая оценка условий военной службы женщин в вооруженных силах Российской Федерации. – СПб: ВМедА. – 1999. – 122 с.
73. Тихомиров, А.Л. Вирус папилломы человека: от понимания иммунопатогенеза к рациональной тактике ведения / А.Л. Тихомиров, С.И. Сарсания, Г.А. Филатова // Гинекология. – 2018. – №20(3). – С. 5–11.
74. Уварова, Е.В. Рак шейки матки – не детская болезнь / Е.В. Уварова, З.Х. Кумыкова // Педиатрическая фармакология. – 2009. – Том 6. – №3. – С. 29–35.
75. Хрянин, А.А. Вирус папилломы человека: местная терапия аногенитальных поражений / А.А. Хрянин, О.В. Решетников, Н.В. Лобзев [и др.] // Клиническая венерология и дерматология. – 2016. – №6. – С. 102–110.
76. Цвелев, Ю.В. Истоки и современное состояние военной гинекологии / Ю.В. Цвелев // Акушерство и гинекология. – 1999. – №2. – С. 48–52.
77. Цвелев, Ю.В. Военная гинекология. Состояние и перспективы / Ю.В. Цвелев // Труды Военно-медицинской академии. – Т.242. – СПб.: ВМедА. – 1996. – 170 с.

78. Чернявская, Т.П. Совершенствование организации гинекологической помощи в условиях военного гарнизона: Дис. ...канд.мед.наук / Т.П. Чернявская // СПб.: ВМедА. – 2004. – 136 с.

79. Шабалова, И.П. Цитологическое исследование / глава в монографии «Профилактика рака шейки матки: руководство для врачей». /Под ред. Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской.- М.:МЕДпресс-информ, – 2012. – С. 53–63.

80. Шаргородская, А.В. Опыт применения препарата глицирризиновой кислоты у молодых женщин с персистирующей папилломавирусной инфекцией / А.В. Шаргородская, Г.В. Лешкина, О.Ю. Шипулина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 2. – С. 126–130.

81. Шахтактинская, Ф.Ч. Вирус папилломы человека. Профилактика ВПЧ-ассоциированных заболеваний / Ф.Ч. Шахтактинская, Л.С. Намазова-Баранова, В.К. Таточенко [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Т.12(1). – С. 74–78.

82. Шевелева, А. С. Вирус папилломы человека как основной фактор возникновения рака шейки матки / А.С. Шевелева // Молодой ученый. — 2016. — №30. — С. 127–129.

83. Шелепов, А.М. Женщина и армия (история, современность, перспектива) / А.М. Шелепов, В.Г. Абашин, Ю.В. Цвелев [и др.] // СПб.: ВМедА. – 2005. – 209 с.

84. Шмидт, А.А. Отчет о состоянии акушерско-гинекологической помощи в вооруженных силах Российской Федерации за 2014 год / А.А. Шмидт // Мин.Обороны РФ. Москва. – 2015. – 29 с.

85. Шмидт, А.А. Акушерско-гинекологическая помощь военнослужащим-женщинам: состояние и перспективы / А.А. Шмидт, В.Г. Абашин // Военно-медицинский журнал. – 2012. – Т.333. – №8. – С. 13–17.

86. Шмидт, А.А. Эпидемиология инфертильности в России и за рубежом / А.А. Шмидт, С.А. Замятнин, И.С. Гончар [и др.] // Вестник Военно-медицинской академии. – 2019. – №25(1). – С. 9–12.

87. Щербинин, П.П. Венерические заболевания и русская армия: санитарно-гигиенические конфликты военного и гражданского сообществ / П.П. Щербинин // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. – 2014. – №6. – С. 2039–2043.

88. Abdalla, G.K. Analysis of Knowledge Level in Brazilian Students about Human Papillomavirus Infection and Development of Penile Cancer / G.K. Abdalla, E.F. Fajardo, B.B. Martinelli Gomes [et al.] // Asian Pac J Cancer Prev. – 2017. – Vol.18(5). – P. 1371–1376.

89. Albert, S. Singer and Monaghan's Cervical and Lower Genital Tract Precancer: Diagnosis and Treatment / S. Albert, K. Ashfaq // Wiley-Blackwell. – 2014. – P. 304.

90. Altobelli, E. HPV-vaccination and cancer cervical screening in 53 WHO European Countries: An update on prevention programs according to income level / E. Altobelli, L. Rapacchietta, V.F. Profeta, R. Fagnano // Cancer Med. – 2019. – P. 1–11.

91. Arbyn, M. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors / M. Arbyn, L. Xu, C. Simoons, P. Martin-Hirsch // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2018. – №5. – P. 1465–1858.

92. Armed Forces Health Surveillance Center. Sexually transmitted infections, active component, U.S. Armed Forces, 2000-2012 / Armed Forces Health Surveillance Center // MSMR. – 2013. – Vol.20(2). – P. 5–10.

93. Bassal, R. Risk factors for cervical cancer and cin3 in jewish women in Israel – two case control studies / R. Bassal, E. Schejter, R. Bachar [et al.] // Asian Pac. J. Cancer Prev. – 2016. – Vol.7. –N.4. – P. 2067–2073.

94. Baudu, A. Prevalence and risk factors of human papillomavirus infection types 16/18/45 in a cohort of French females aged 15-23 years / A. Baudu, J.L. Prétet, D. Riethmuller, M. Chotard // J. Epidemiol. Glob. Health. – 2014. – Vol.4(1). – P. 35–43.

95. Bik, E.M. A novel sequencing-based vaginal health assay combining self-sampling, HPV detection and genotyping, STI detection, and vaginal microbiome

analysis / E.M. Bik, S.W. Bird, J.P. Bustamante [et al.] // PLoS One. – 2019. – №14(5): e0215945.

96. Bogani, G. The role of human papillomavirus vaccines in cervical cancer: Prevention and treatment / G. Bogani, U.L.R. Maggiore, M. Signorelli, F. Martinelli [et al.] // Critical Reviews in Oncology/Hematology. – 2018. – Vol.122. – P. 92–97.

97. Bosch, F.X. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer / F.X. Bosch, A. Lorinez, N. Munoz [et al.] // J.Clin. Pathol. – 2002. – Vol.55. – P. 244–265.

98. Bosch, F. X. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infection and time specific implications in cervical neoplasia / F.X. Bosch, A.N. Burchell, M. Shiffmann [et al.] // Vaccine. – 2008. – Vol. – 25(10). – P. 1–16.

99. Brian, C. HPV screening, invasive cervical cancer and screening policy in Australia / C. Brian, J.M. Sneyd // Journal of the American Society of Cytopathology. – 2018. – Vol.7(6). – P. 292–299.

100. Brüggmann, D. Human papilloma virus: global research architecture assessed by density-equalizing mapping / D. Brüggmann, L. Kayser, J. Jaque, M. Bundschuh [et al.] // Oncotarget. – 2018. – Vol. 9(31). – P. 21965–21977.

101. Bruni, L. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World / L. Bruni, G. Albero, B. Serrano [et al.] // Summary Report 22 January. – 2019. [Date Accessed 06.05.2019]

102. Bruni, L. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings / L. Bruni, M. Diaz, X. Castellsagué, E. Ferrer [et al.] // The Journal of Infectious Diseases. – 2010. – Vol. 202(12). – P. 1789–1799.

103. Burd, E. Human Papillomavirus / E. Burd, C. Dean // Microbiol. Spectrum. – 2016. – Vol. 4(4):DMIH2–0001–2015.

104. Castellsague, X. Worldwide human papilloma virus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for sreening and prevention / X.

Castellsague, M. Diaz, S. De Sanjose [et al.] // Journal of Nat. Cancer Inst. – 2006. – Vol.98. – P. 303–315.

105. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations on the use of quadrivalent human papillomavirus vaccine in males – Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. // MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. – 2011. – Vol.60(50). – P. 1705–1708.

106. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). FDA licensure of bivalent human papillomavirus vaccine (HPV2, Cervarix) for use in females and updated HPV vaccination recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. – 2010. – Vol.59(20). – P. 626–629.

107. Clifford, M. Human Papillomavirus Genotype Distribution in Low-Grade Cervical Lesions: Comparison by Geographic Region and with Cervical Cancer / G.M. Clifford, K. Rashida, F. Silvia, J. Smith [et al.] // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2005. – Vol.14(5). – P. 1157–1164.

108. Cohen, J. Public health. High hopes and dilemmas for a cervical cancer vaccine / J. Cohen // Science. – 2005. – Vol.308. – P. 618–621.

109. Cramer, J.D. Development and Assessment of a Novel Composite Pathologic Risk Stratification for Surgically Resected Human Papillomavirus-Associated Oropharyngeal Cancer / J.D. Cramer, Y. Dundar, J. Hotaling, S.N. Raza, H.S. Lin / JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. – 2019. – №1. – P.10.

110. Dadar, M. Advances in Designing and Developing Vaccines, Drugs and Therapeutic Approaches to Counter Human Papilloma Virus / M. Dadar, S. Chakraborty, K. Dhama [et al.] // Front Immunol. – 2018. – 9. – P. 2478.

111. Daly, C.M. Prevalence of Human Papillomavirus Genotypes and Abnormal Pap Smears Among Women in the Military Health System / C.M. Daly, S.L. Hansen, P.O. Kwon, T.A. Roberts // Journal of Community Health. – 2018. – Vol.43. – P. 441–447.

112. Damião, P.A. Human Papillomavirus types distribution among women with cervical preneoplastic, lesions and cancer in Luanda, Angola / P.A. Damião, M. Oliveira-Silva, M.A. Moreira [et al.] // *Pan. Afr. Med. J.* – 2016. – Vol.24. – P. 268.

113. De Martel, C. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type / C. de Martel, M. Plummer, J. Vignat, S. Franceschi / *Int. J. Cancer.* – 2017. – Vol. 141(4). – P. 664–670.

114. Del Prete, R. Epidemiological evaluation of human papillomavirus genotypes and their associations in multiple infections / R. Del Prete, L. Ronga, R. Magrone [et al.] // *Epidemiology and Infection.* – 2019. – Vol.147. – P. 132.

115. Depuydt, C. E. Linear viral load increase of a single HPV-type in women with multiple HPV infections predicts progression to cervical cancer / C.E. Depuydt, S. Thys, J. Beert, J. Jonckheere [et al.] // *J. Cancer.* – 2016. – Vol.139. – P. 2021–2032.

116. De Sanjose, S. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis / S. De Sanjose, M. Diaz, X. Castellsague, G. Clifford [et al.] // *Lancet Infectious Diseases.* – 2007. – Vol.7. – P. 453–459.

117. De Sanjose, S. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study / S. De Sanjose, W.G. Quint, L. Alemany [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2010. – Vol.11. – P. 1048–1056.

118. De Sanjosé, S. Primary Prevention of Cervical Cancer: American Society of Clinical Oncology Resource-Stratified Guideline Summary / S. de Sanjosé, S. Temin, S. Garland [et al.] // *Journal of Oncology Practice.* – 2017. – Vol.13(7). – P. 452–457.

119. Donovan, D. Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia / D. Donovan, N. Franklin, R. Guy [et al.] // *The Lancet Infectious Diseases.* – 2011. – Vol.11(1). – P. 39–44.

120. Doorbar, J. Human papillomavirus molecular biology and disease association / J. Doorbar, N. Egawa, H. Griffin [et al.] // *Reviews in Medical Virology.* – 2015. – Vol.25. – P. 2–23.

121. Dos Santos Silva, I. Cancer epidemiology: principles and methods / I. Dos Santos Silva // IARC, Lyon. – 1999. – P. 442.
122. Durst, M. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions / M. Durst, L. Gissmann, H. Ikenberg, H. zur Hausen // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1983. – Vol.80. – P. 3812–3815.
123. Eftekhaar, N.S. Human Papillomavirus (HPV) Genotype Distribution in Patients with Recurrent Respiratory Papillomatosis (RRP) in Iran / N.S. Eftekhaar, M.N. Karbalaie Niya, F. Izadi [et al.] // Asian Pac J Cancer Prev. – 2017. – Vol.18(7). – P. 1973–1976.
124. Eluf-Netol, J. Walboomers⁴ Human papillomavirus and invasive cervical cancer in Brazil / J. Eluf-Netol, M. Booth, N. Mufnoz, F.X. Bosch [et al.] // Br. J. Cancer. – 1994. – Vol.69. – P. 114–119.
125. Ermel, A. A cross-sectional analysis of factors associated with detection of oncogenic human papillomavirus in human immunodeficiency virus-infected and uninfected Kenyan women / A. Ermel, P. Tonui, M. Titus [et al.] // BMC Infect. is. – 2019. – Vol. 19(1). – P. 352.
126. Fait, T. Nine-valent HPV vaccine - new generation of HPV vaccine / T. Fait, V. Dvořák, R. Pilka // Ceska Gynekol. – 2015. – Vol.80(6). – P. 397–400.
127. Ferlay, J. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 / J. Ferlay, H. Shin, F. Bray, D. Forman [et al.] // Int. J. Cancer. – 2010. – Vol.127. – P. 2893–2917.
128. Ferris, D. Long-term Study of a Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine / D. Ferris, R. Samakoses, S.L. Block [et al.] // J. Pediatrics. – 2014. – Vol.134(3). – P. 657–665.
129. Fortes, H.R. Recurrent respiratory papillomatosis: A state-of-the-art review / H.R. Fortes, F.M. von Ranke, D.L. Escuissato [et al.] // Respiratory Medicine. – 2017. – Vol.126. – P.116 – 121.
130. Frank, S. HPV-Chlamydial Coinfection, Prevalence, and Association with Cervical Intraepithelial Lesions: A Pilot Study at Mbarara Regional Referral Hospital /

S. Frank, A. Diaz, M. Ronald Mayanja [et al.] // *Journal of Cancer Epidemiology*. – 2019. – Vol. 2019(7). – P. 2019.

131. Gadducci, A. Smoking habit, immune suppression, oral contraceptive use, and hormone replacement therapy use and cervical cancerogenesis: A review of the literature / A. Gadducci, C. Barsotti, S. Cosio, L. Domenici // *Gynecol. Endocrinol.* – 2011. – Vol.27. – P. 597–604.

132. Garland, S.M. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience / S.M. Garland, S.K. Kjaer, N. Muñoz // *Clinical Infectious Diseases*. – 2016. – Vol.63(4). – P. 519–527.

133. Genital HPV Infection – Fact Sheet / Centers for Disease Control and Prevention <https://www.cdc.gov/std/hpv/stdfact-hpv.htm>. – [Date Accessed 06.05.2019].

134. Geraldine McQuillan, Ph.D. Prevalence of HPV in Adults Aged 18–69: United States, 2011–2014 / Ph.D. Geraldine McQuillan, M.S. Deanna Kruszon-Moran, E.M. Lauri [et al.] // *NCHS Data Brief No.* – 2017. – Vol. 280. – P.1–8.

135. Gianino, M. Organized screening programmes for breast and cervical cancer in 17 EU countries: trajectories of attendance rates / M. Gianino, J. Lenzi, M. Bonaudo [et al.] // *BMC Public Health*. – 2018. – Vol.18(1). – P. 1236.

136. Ginsburg, O. The global burden of women's cancers: a grand challenge in global health / O. Ginsburg, F. Bray, M.P. Coleman [et al.] // *The Lancet*. – 2017. – Vol.389. – P. 847 – 860.

137. Harden, M.E. Human papillomavirus molecular biology / M.E. Harden, K. Munger // *Mutat Res. Rev. Mutat Res.* – 2016. – Vol.772. – P. 3–12.

138. Hartwig, S. Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and non malignant diseases in men in Europe: a review / S. Hartwig, S. Syrjanen, G. Dominiak-Felden [et al.] // *BMC Cancer*. – 2012. –P. 12–30.

139. Heydari, N. Type-specific human papillomavirus prevalence in cervical intraepithelial neoplasia and cancer in Iran / N. Heydari, M.A. Oskouee, T. Vaezi [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2018. – Vol.90. – P. 172–176.
140. Huh, W.K. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16–26 years: a randomised, double-blind trial / W.K. Huh, E.A. Joura, A.R. Giuliano, O.E. Iversen [et al.] // *The Lancet.* – 2017. – Vol. 390. – P. 2143–2159.
141. Keam, S.J. Human papillomavirus types 16 and 18 vaccine (recombinant, AS04 adjuvanted, adsorbed) [Cervarix] / S.J. Keam, D.M. Harper // *Drugs.* – 2008. – Vol.68(3). – P. 359–372.
142. Kero, K. HPV Infections in Heterosexual Couples: Mechanisms and Covariates of Virus Transmission / K. Kero, J. Rautava // *Acta Cytologica.* – 2019. – Vol.63. P. 143–147.
143. Kessler, T.A. Cervical Cancer: Prevention and Early Detection / T.A. Kessler // *Seminars in Oncology Nursing.* – 2017. – Vol. 33(2). – P. 172–183.
144. Krulewitch, C.J. Reproductive Health of Active Duty Women in Medically Austere Environments / C.J. Krulewitch // *Military Medicine.* – 2016. – Vol.181. – P. 63–69.
145. Labeit, A. Cervical Cancer Screening Service Utilisation in UK / A. Labeit, F. Peinemann, A. Kedir // *J. Scientific Reports.* – 2013. – Vol.3. – P. 2362
146. Lamore, K. Primary and secondary prevention of cancer in women: How can awareness be improved? A literature review / K. Lamore, J. Foucaud, L. Cambon, A. Untas // *Rev Epidemiol Sante Publique.* – 2017. – Vol.65(6). – P. 453–465.
147. Lisa, A. Integrative Literature Review: U.S. Military Women's Genitourinary and Reproductive Health / A. Lisa, P. Holly, A. Julie, W. Candy // *Military Medicine.* – 2016. – Vol.181. – P. 35–49.
148. Luhn, P. The role of co-factors in the progression from human papillomavirus infection to cervical cancer / P. Luhn, N. Wentzensen, J. Walker [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2013. – Vol.128(2). – P. 265–270.

149. Magalhães, P.A.F. Genital tract infection with *Chlamydia trachomatis* in women attended at a cervical cancerscreening program in Northeastern from Brazil / P.A.F. Magalhães, C.A.N. Miranda, E. G. Lima [et al.] // Arch Gynecol. Obstet. – 2015. – Vol.291. – P. 1095–1102.

150. Manini, I. Epidemiology and prevention of Human Papillomavirus / I. Manini, E. Montomoli // Ann Ig. – 2018. – Vol.30(4). – P. 28–32.

151. Markowitz, L.E. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) / L.E. Markowitz, E.F. Dunne, M. Saraiya, H.W. Lawson [et al.] // MMWR Recomm. Rep. – 2007. – Vol.56. – P. 1–24.

152. Markowitz, L.E. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) / L.E. Markowitz, E.F. Dunne, M. Saraiya [et al.] // MMWR Recomm. Rep. – 2014. – Vol.63. – P. 1–30.

153. Marra, E. Anal HPV 16 and 18 viral load: A comparison between HIV-negative and -positive MSM and association with persistence / E. Marra, A. King, E. van Logchem [et al.] // J. Med. Virol. – 2018. – Vol.90. – P. 76– 83.

154. Matti, L. Eradication of human papillomavirus and elimination of HPV-related diseases – Scientific basis for global public health policies / L. Matti, B. Iacopo, P. Jorma, V. Simopekka & D. Joakim // Expert Review of Vaccines. – 2019. – Vol.18(2). – P. 153–160.

155. Mc Cormack, P.L. Quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine (Gardasil®): a review of its use in the prevention of premalignant genital lesions, genital cancer and genital warts in women. / P.L. Mc Cormack, E.A. Joura // Drugs. – 2010. – Vol.70(18). – P. 2449–2474.

156. Mc Credie, M.R. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study / M.R. Mc Credie, K.J. Sharples, C. Paul, J. Baranyai [et al.] // Lancet Oncology. – 2008. – Vol.9(5). – P. 425–434.

157. Mc Lemore, M.R. Gardasil: Introducing the new human papillomavirus vaccine / M.R. McLemore // *Clin. J. Oncol. Nurs.* – 2006. – Vol.10(5). – P. 559–560.
158. Mc Neil, C. Who invented the VLP cervical cancer vaccines? / C. Mc Neil // *J. Natl.Cancer Inst.* – 2006. – Vol.98(7). – P. 433.
159. Michala, L. Human Papilloma Virus infection in sexually active adolescent girls / L. Michala, E. Argyri, E. Tsimplaki, A. Tsitsika, C. Bakoula [et al.] // *Gynecol Oncol.* – 2012. – Vol.126. – P. 207–210.
160. Mistrangelo, M. Current treatments for anal condylomata acuminata / M. Mistrangelo, I. Dal Conte, S. Volpatto, G. Di Benedetto [et al.] // *Minerva Chir.* – 2018. – Vol.73. – P. 100–106.
161. Mladěnka, A. Vaccination against HPV and view of new possibilities / A. Mladěnka, J. Sláma // *Ceska Gynekol.* – 2018. – Vol.83(3). – P. 218–225.
162. Monsonego, J. Prevention of cervical cancer: screening, progress and perspectives / J. Monsonego // *Press Med.* – 2007. – Vol.36. – P. 92–111.
163. Moscicki, A.B. HPV infections in adolescents / A.B. Moscicki // *Dis. Markers.* – 2007. – Vol.23(4). – P. 229–234.
164. Munoz, N. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective / N. Munoz, F.X. Bosch, X. Castellsague, M. Diaz [et al.] // *International Journal of Cancer.* – 2004. – Vol.111. – P. 278–285.
165. Munoz, N. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer / N. Munoz, F.X. Bosch, S. De Sanjose [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol.348. – P. 518–527.
166. Munoz, N. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence / N. Munoz // *J.Clin.Virol.* – 2000. – Vol.19. – P. 1–90.
167. Nsouli-Maktabi, H. Incidence of Genital Warts Among U.S. Service Members Before and After the Introduction of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine / H. Nsouli-Maktabi // *Medical Surveillance Monthly Report (MSMR).* – 2013. – Vol.20(2). – P. 17–20.
168. Palmer, T. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: retrospective population study / T.

Palmer, L. Wallace, G. Kevin, K. Cuschieri, C. Robertson, K. Kavanagh [et al.] // *BMJ*. – 2019. – Vol.365. – P. 1161.

169. Pandey, D. Human Papillomavirus (HPV) Infection in Early Pregnancy: Prevalence and Implications / D. Pandey, V. Solleti, G. Jain [et al.] // *Infect Dis Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol. 2019. – P. 5.

170. Parkin, D.M. The burden of HPV related cancers / D.M. Parkin, F. Bray // *Vaccine.* – 2006. – Vol.24. – P. 3–11.

171. Peitsaro, P. Integrated human papillomavirus type 16 is frequently found in cervical cancer precursors as demonstrated by a novel quantitative real-time PCR technique / P. Peitsaro, B. Johansson, S. Syrjanen // *J. Clin. Microbiol.* – 2002. – Vol.40. – P. 886–891.

172. Philip, E. Short term persistence of human papillomavirus and risk of cervical precancer and cancer: population based cohort study / E. Philip, C. Ana // *British Medical Journal.* – 2009. – Vol.339. – P. 2569.

173. Plummer, M. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis / M. Plummer, C. de Martel, J. Vignat [et al.] // *The Lancet Global Health.* – 2016. – Vol. 4(9). – P. 609–616.

174. Printz, C. FDA approves Gardasil 9 for more types of HPV/ C. Printz // *Cancer.* – 2015. – Vol.12. – P. 1156–1157.

175. Ramírez-Fort, M.K. Human Papillomavirus: Bench to Bedside / M.K. Ramírez-Fort, F. Khan, P. L. Rady [et al.] // *Curr. Probl. Dermatol. Basel, Karger.* – 2014. – Vol.45. – P. 98–122.

176. Ribeiro-Müller, L. Prophylactic papillomavirus vaccines / L. Ribeiro-Müller, M. Müller // *Clinics in Dermatology.* – 2014. – Vol. 32(2). – P. 235–247.

177. Rigoni-Stern, D. Fatti statistici relativi alle malattie cancerose / D. Rigoni-Stern // *Giorn. Prog. Patol. Terap.* – 1842. – Vol.2. – C. 507–517.

178. Rizzo, A. Update on primary HPV screening for cervical cancer prevention, / A. E. Rizzo, S. Feldman // *Current Problems in Cancer.* – 2018. – Vol.42(5). – P. 507–520.

179. Rodríguez-Cerdeira, C. Evaluation of association between vaginal infections and high-risk human papillomavirus types in female sex workers in Spain / C. Rodríguez-Cerdeira, E. Sánchez-Blanco, A. Alba // *ISRN Obstet. Gynecol.* – 2012. – P. 2012–2240.

180. Roura, E. Predictors of human papillomavirus infection in women undergoing routine cervical cancer screening in Spain: the CLEOPATRE study / E. Roura, T. Iftner, J.A. Vidart, et al. // *BMC Infectious Diseases.* – 2012. – 12. – P. 145–158.

181. Sabeena, S. Possible non-sexual modes of transmission of human papilloma virus / S. Sabeena, P. Bhat, V. Kamath, G. Arunkumar // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2017. – Vol. 43(3). – P. 429–435.

182. Sadler, A.G. Lifetime sexual assault and cervical cytologic abnormalities among military women / A.G. Sadler, M.A. Mengeling, C.H. Syrop [et al.] // *J. Womens Health (Larchmt).* – 2011. – Vol.20(11). – P. 1693–1701.

183. Santos Filho, M.V. Prevalence of human papillomavirus (HPV), distribution of HPV types, and risk factors for infection in HPV-positive women / M.V. Santos Filho, A.P. Gurgel, C.D. Lobo // *Genet. Mol. Res.* – 2016. – Vol.15(2). – P. 1–9.

184. Sargent, A. Cross-sectional study of HPV testing in self-sampled urine and comparison with matched vaginal and cervical samples in women attending colposcopy for the management of abnormal cervical screening / A. Sargent, S. Fletcher, K. Bray, H.C. Kitchener, E.J. Crosbie // *BMJ Open.* – 2019. – №9. – P. 4.

185. Sasagawa, T. Immune responses against human papillomavirus (HPV) infection and evasion of host defense in cervical cancer / T. Sasagawa, H. Takagi, S. Makinoda // *J. Infect. Chemother.* – 2012. – Vol.18. – №6. – P. 807–815.

186. Schellenbacher, C. Developments in L2-based human papillomavirus (HPV) vaccines / C. Schellenbacher, RBS. Roden, R. Kirnbauer // *Virus Res.* – 2017 Vol.2(231). – P. 166–175.

187. Schiffman, M. The promise of global cervical cancer prevention / M. Schiffman, P.E. Castle // *N. Engl J. Med.* – 2005. – Vol.353(20). – P. 2101–2104.

188. Schiffmann, M. Success of HPV vaccination is now a matter of coverage / M. Schiffmann, S. Wacholder // *The Lancet Oncology*. – 2012. – P. 10–12.
189. Schiller, J.T. Understanding and learning from the success of prophylactic human papillomavirus vaccines / J.T. Schiller, D.R. Lowy // *Nature Reviews Microbiology*. – 2012. – Vol.10(10). – P. 681–692.
190. Schilling, A. Frequently asked questions regarding the human papillomavirus vaccines / A. Schilling // *Revista chilena de infectología*. – 2018. – Vol.35(5). – P. 581–586.
191. Sehnal, B. The prevalence, incidence, persistence and transmission ways of human papillomavirus infection (HPV) / B. Sehnal, H. Rozsypal, M. Nipčová, J. Sláma // *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. – 2017. – Vol. 66(4). – P. 198–209.
192. Smelov, V. Prevalence of cutaneous beta and gamma human papillomaviruses in the anal canal of men who have sex with women / V. Smelov, R. Hanisch, S. McKay-Chopin [et al.] // *Papillomavirus Res*. – 2017. – Vol. 3. – P. 66–72.
193. Spinner, C. Human Papillomavirus Vaccine Effectiveness and Herd Protection in Young Women / C. Spinner, L. Ding, D.I. Bernstein, D.R. Brown [et al.] // *Pediatrics*. – 2019. – Vol.143(2): e20181902.
194. Stafford, E.M. Detection of human papillomavirus in cervical biopsies of summer camp ROTC cadets with abnormal papanicolaou smears / E.M. Stafford, R.S. Stewart, G.R. Teague, R.R. Gomez // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol*. – 1996. – Vol.9(3). – P. 119–124.
195. Stahlman, S. Self-Reported Sexually Transmitted Infections and Sexual Risk Behaviors in the US Military: How Sex Influences Risk / S. Stahlman, M. Javanbakht, S. Cochran [et al.] // *Sexually Transmitted Diseases*. – June 2014 – Vol. 41(6) – P. 359–364.
196. Stanley, M.A. Genital human papillomavirus infections: current and prospective therapies / M.A. Stanley // *J. Gen. Virol*. – 2012. – №93. – C. 681–691.
197. Suligoi, B. Prevalence and incidence of external genital warts in a sample of Italian general female population / B. Suligoi, G. Vittori, M.C. Salfa [et al.] // *BMC Infect Dis*. – 2017. – Vol.17(1). – P. 126.

198. Suzanne, M.G. Final analysis of a study assessing genital human papillomavirus genoprevalence in young Australian women, following eight years of a national vaccination program / M.G. Suzanne, M.C. Alyssa, M.L. Julia [et al.] // *Vaccine*. – 2018. – Vol.36. – P. 3221–3230.
199. Szarewski, A. HPV vaccine: Cervarix / A. Szarewski // *Expert Opin. Biol. Ther.* – 2010. – Vol.10(3). – P. 477–487.
200. Szoke, K. Moderate variation of the oncogenic potential among high-risk human papillomavirus types in gynecologic patients with cervical abnormalities / K. Szoke, T. Sapy, Z. Krasznai [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2003. – Vol.71. – P. 585–592.
201. Tainio, K. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis / K. Tainio, A. Athanasiou, K.A.O. Tikkinen, R. Aaltonen [et al.] // *BMJ*. – 2018. – Vol.360. – P. 499.
202. Tanton, C. Human papillomavirus (HPV) in young women in Britain: Population-based evidence of the effectiveness of the bivalent immunisation programme and burden of quadrivalent and 9-valent vaccine types / C. Tanton, D. Mesher, S. Beddows, K. Soldan [et al.] // *Papillomavirus Research*. – 2017. – Vol.3. – P. 36–41.
203. Thaxton, L. Cervical Cancer Prevention: Immunization and Screening 2015, / L. Thaxton, A.G. Waxman // *Medical Clinics of North America*. – 2015. – Vol.99(3). – P. 469–477.
204. Trottier, H. Human papillomavirus (HPV) perinatal transmission and risk of HPV persistence among children: Design, methods and preliminary results of the HERITAGE study / H. Trottier, M. Mayrand, F. Coutlée [et al.] // *Papillomavirus Res.* – 2016. – Vol.2. – P. 145–152.
205. van den Berk Clark, C. Women's Health and the Military / C. van den Berk Clark, J. Chang, J. Servey, JD. Quinlan // *Primary Care: Clinics in Office Practice*. – 2018. – Vol.45. – P. 677–686.
206. Viens, L.J. Human Papillomavirus–Associated Cancers – United States, 2008–2012 / L.J. Viens, S.J. Henley, M. Watson [et al.] // *MMWR Morb. and Mortal. Weekly Rep.* – 2016. – Vol.65. – P. 661–666.

207. Vinita, G. High-Risk Behavior and Sexually Transmitted Infections Among U.S. Active Duty Servicewomen and Veterans / G. Vinita, M.K. Mattocks, A.G. Sadler // *J. Womens Health.* – 2012. – Vol.21(11). – P. 1155–1169.
208. Virtanen, A. Improving cervical cancer screening attendance in Finland / A. Virtanen, A. Anttila, T. Luostarinen [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2015. – Vol.136. – P. 677–684.
209. Walboomers, J.M. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide / J.M. Walboomers, M.V. Jacobs, M.M. Manos [et al.] // *J. Pathol.* – 1999. – Vol.189. – P. 12–19.
210. Wang, W. Association between viral loads of different oncogenic human papillomavirus types and the degree of cervical lesions in the progression of cervical Cancer / W. Wang, Z. Xian-hui, L. Mei, H. Chong-hua [et al.] // *Clinica Chimica Acta.* – 2018. – Vol.483. – P. 249–255.
211. Wheeler, C.M. Human papillomavirus genotypes and the cumulative 2-year risk of cervical precancer / C.M. Wheeler, W.C. Hunt, M. Schiffman, P.E. Castle // *J. Infect. Dis.* – 2006. – Vol.194(9). – P. 1291–1299.
212. Winer, R.L. Risk of female human papillomavirus acquisition associated with first male sex partner / R. L. Winer, Q. Feng, J.P. Hughes, S. O'Reilly [et al.] // *Journal of Infectious Diseases.* – 2008. – Vol. 197(2). – P. 279–282.
213. Winer, R. Human papillomavirus through the ages / R. Winer, L. Koutsky // *Journal of Infectious Diseases.* – 2005. – Vol.191(11). – P. 1787–1789.
214. Wittet, S. Advocacy, communication, and partnerships: Mobilizing for effective, widespread cervical cancer prevention / S. Wittet, J. Aylward, S. Cowal [et al.] // *Int. J. Gynecol. Obstet.* – 2017. – Vol.138. – P. 57–62.
215. Woestenberg, P.J. Bivalent Vaccine Effectiveness Against Type-Specific HPV Positivity: Evidence for Cross-Protection Against Oncogenic Types Among Dutch STI Clinic Visitors / P.J. Woestenberg, A.J. King, B. van Benthem, R. Donken, S. Leussink [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases.* – 2018. – Vol.217(2). – P. 213–222.

216. World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017-Recommendations // *Vaccine*. – 2017. – Vol.35(43). – P. 5753–5755.

217. Xu, L. Accuracy of genotyping for HPV16 and 18 to triage women with low-grade squamous intraepithelial lesions: a pooled analysis of VALGENT studies / L. Xu, I. Benoy, K. Cuschieri, M. Poljak, J. Bonde, M. Arbyn // *Expert Rev. Mol. Diagn.* – 2019. – P. 1–9.

218. Xuelian, Z. Role of Human Papillomavirus DNA Load in Predicting the Long-term Risk of Cervical Cancer: A 15-Year Prospective Cohort Study in China / Z. Xuelian, Z. Shuang, H. Shangying [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases*. – 2019. – Vol.219(2). – P. 215–222.

219. Yanmei, G. Prevalence of human papillomavirus infection of 65,613 women in East China / G. Yanmei, Z. Shanliang // *BMC Public Health*. – 2019. – Vol.19. – P. 178.

220. zur Hausen, H. Papillomaviruses in human cancers / H. zur Hausen // *Proc. Assoc. Am. Physicians*. – 1999. – Vol.111(6). – P. 581–587.

221. zur Hausen, H. Papillomaviruses in the causation of human cancers - a brief historical account / H. zur Hausen // *Virology*. – 2009. – Vol.384(2). – P. 260–265.

222. zur Hausen, H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application / H. zur Hausen // *Nature Rev. Canc.* – 2002. – Vol.2. – P. 342–350.