

ВПЧ-инфекция: проспективное наблюдение элиминации и оценка факторов риска персистенции

О.В. Туранова, Т.Е. Белокриницкая, Е.П. Белозерцева, А.В. Авраченко

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России



Оригинальная
статья

Цель исследования: оценка динамики элиминации вируса папилломы человека (ВПЧ) и факторов риска персистенции ВПЧ-инфекции.

Дизайн: проспективное исследование.

Материалы и методы. В исследование вошли 84 женщины 18–45 лет с положительным ВПЧ-тестом и 116 ВПЧ-негативных. Оценка элиминации ВПЧ и факторов риска персистенции ВПЧ-инфекции проводилась спустя 6 и 12 месяцев. Определяли 12 типов ВПЧ высокого онкогенного риска (16-й, 18-й, 31-й, 33-й, 35-й, 39-й, 45-й, 51-й, 52-й, 56-й, 58-й, 59-й). Оценка факторов риска проводилась по данным анонимного анкетирования.

Результаты. Выявлены наиболее значимые факторы риска инфицирования ВПЧ: ≥ 3 половых партнеров (отношение шансов (ОШ) = 6,25, 95%-ный доверительный интервал (ДИ): 3,35–11,6); возраст 18–25 лет (ОШ = 2,53, 95%-ный ДИ: 1,23–5,23); семейное положение «не замужем» (ОШ = 2,26, 95%-ный ДИ: 1,17–4,35), сочетание раннего коитархе с большим количеством половых партнеров (ОШ = 9,53, 95%-ный ДИ: 4,15–21,8). Спустя 6 месяцев элиминация ВПЧ произошла у 57,1% пациенток (48 из 84). Факторы риска персистенции ВПЧ-инфекции в течение 6 месяцев: возраст 18–25 лет и ≥ 3 половых партнеров (ОШ = 13,3, 95%-ный ДИ: 1,77–100,1); семейное положение «не замужем» и ≥ 3 половых партнеров (ОШ = 6,87, 95%-ный ДИ: 1,17–40,37); ≥ 3 половых партнеров и отсутствие беременностей (ОШ = 6,8, 95%-ный ДИ: 1,64–28,2). Через 12 месяцев элиминация ВПЧ отмечалась у 58,3% (21 из 36). Факторы риска персистенции ВПЧ в течение 12 месяцев: возраст 36–45 лет в сочетании с ранним сексуальным дебютом (до 18 лет) (относительный риск (ОР) = 2,75, 95%-ный ДИ: 1,75–4,31) или отсутствием родов в анамнезе (ОР = 2,75, 95%-ный ДИ: 1,75–4,31).

Заключение. Основным фактором риска персистенции ВПЧ в течение 6 месяцев является большое количество половых партнеров (3 и более). Оно может быть и монофактором, и сочетаться с молодым возрастом (до 25 лет), отсутствием беременностей в анамнезе и семейным положением «не замужем». Предрасполагает к персистенции ВПЧ в течение 12 месяцев возраст старше 35 лет в сочетании с ранним коитархе или отсутствием родов в анамнезе.

Ключевые слова: вирус папилломы человека высокого онкогенного риска, элиминация, персистенция, факторы риска.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Туранова О.В., Белокриницкая Т.Е., Белозерцева Е.П., Авраченко А.В. ВПЧ-инфекция: проспективное наблюдение элиминации и оценка факторов риска персистенции // Доктор.Ру. 2019. № 4 (159). С. 31–35. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-159-4-31-35

HPV Infection: a Prospective Follow-up Study of Virus Elimination with an Assessment of Risk Factors for Persistence

O.V. Turanova, T.E. Belokrinitskaya, E.P. Belozertseva, A.V. Avrachenkova

Chita State Medical Academy, Russian Ministry of Health; 39a Gorky St., Chita, Russian Federation 672000



Original
Paper

Study Objective: To assess the process of elimination of human papillomavirus (HPV) and risk factors for its persistence.

Study Design: This was a prospective study.

Materials and Methods: The study population included 84 women, aged 18 to 45, who tested positive for HPV, and 116 women who tested negative for HPV. Elimination of HPV, as well as risk factors for HPV persistence, were assessed after six and 12 months. Testing was performed to detect the following 12 high-risk oncogenic HPV types: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, and 59. The evaluation of risk factors was based on data from an anonymous questionnaire.

Study Results: The study identified the following most significant risk factors for HPV infection: three or more sexual partners (odds ratio [OR] 6.25; 95% confidence interval [CI] 3.35–11.6); age 18–25 (OR=2.53; 95% CI: 1.23–5.23); single marital status (OR=2.26; 95% CI: 1.17–4.35); and early coitarche in combination with multiple sexual partners (OR=9.53; 95% CI: 4.15–21.8). After six months, HPV was eliminated in 57.1% of the patients (48 out of 84). Risk factors for HPV persistence for six months included the following combinations: age 18 to 25 and sexual relations with three or more partners (OR=13.3; 95% CI: 1.77–100.1); single marital status and sexual relations with three or more partners (OR=6.87; 95% CI: 1.17–40.37); sexual relations with three or more partners and nulligravid status (OR=6.8; 95% CI: 1.64–28.2). After 12 months, HPV was eliminated in 58.3% of the patients (21 out of 36). Risk factors for HPV persistence for 12 months included the following combinations: age 36 to 45 and early initiation of sexual activity (before 18 years of age) (relative risk [RR] 2.75; 95% CI: 1.75–4.31) or nulliparity (RR=2.75; 95% CI: 1.75–4.31).

Авраченко Александра Викторовна — студентка 6-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а. E-mail: pochta@chitgma.ru

Белозерцева Евгения Петровна — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а. eLIBRARY.RU SPIN: 1458-9996. E-mail: belev.chita@mail.ru

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета, факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а. eLIBRARY.RU SPIN: 7823-5179. E-mail: tanbell24@mail.ru

Туранова Оксана Валерьевна — ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а. eLIBRARY.RU SPIN: 2344-4050. E-mail: oksana-kryzhnova@mail.ru

Conclusion: Sexual relations with multiple (three or more) partners are the key risk factor for HPV persistence for six months. This may be either the sole risk factor, or combined with young age (under 25), nulligravid status, and/or single marital status. A combination of age over 35 with early coitarche or nulliparity is a risk factor for HPV persistence for 12 months.

Keywords: high-risk oncogenic human papillomavirus, elimination, persistence, risk factors.

The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For reference: Turanova O.V., Belokrinitskaya T.E., Belozertseva E.P., Avrachenkova A.V. HPV Infection: a Prospective Follow-up Study of Virus Elimination with an Assessment of Risk Factors for Persistence. Doctor.Ru. 2019; 4(159): 31–35. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-159-4-31-35

Рак шейки матки является ВПЧ-ассоциированным заболеванием [1]. В 98% цервикальных злокачественных опухолей обнаруживаются онкогены E6 и E7 ДНК ВПЧ [2]. В течение жизни около 85% женщин инфицируются ВПЧ, при этом у женщин репродуктивного периода частота встречаемости данного вируса варьирует от 5% до 40% [3, 4]. Хроническая ВПЧ-инфекция (более 2 лет) рассматривается как фактор риска развития неопластического процесса шейки матки [3, 5]. В то же время папилломавирус способен самостоятельно элиминироваться из организма. По данным разных авторов, сроки элиминации ВПЧ варьируют от 1–8 [6] до 12–48 месяцев [7].

Большинство исследователей отмечают, что благодаря функционированию иммунной системы у подростков и молодых женщин в 80–90% случаев происходит более быстрая самоэлиминация вируса и регрессия имеющейся ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки [4, 5]. Важно учитывать тот факт, что механизмы и сроки элиминации во многом зависят от наличия сопутствующих конфаундинг-факторов [3–5, 8]. Изученными факторами риска инфицирования ВПЧ являются [1, 3, 5, 8–10, 11]:

- молодой возраст;
- курение;
- ранний возраст коитархе;
- большое количество половых партнеров;
- ко-инфекция с вирусом простого герпеса и цитомегаловирусом, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Candida albicans*;
- высокий паритет;
- прием оральных контрацептивов свыше 5 лет;
- иммуносупрессия, вызванная ВИЧ, аутоиммунными заболеваниями и приемом иммуносупрессивных препаратов.

Ко-инфицирование несколькими типами ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВПЧ-ВР) значительно повышает риск развития патологии шейки матки [12]. Доказано, что вероятность возникновения цервикальной неоплазии увеличивается при сочетании 16-го и 18-го типов [2].

Цель исследования: оценка динамики элиминации и факторов риска персистенции ВПЧ-инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» (протокол № 86 от 1 ноября 2018 г.).

На начальном этапе было проведено кросс-секционное исследование с участием 200 женщин в возрасте от 18 до 45 лет, обратившихся в поликлинику № 4 г. Читы для медицинского осмотра. У 42% (84 из 200) исследуемых был получен положительный результат тестирования на ВПЧ-ВР. Данные пациентки были включены в проспективное исследование. Оценка самоэлиминации и факторов риска персистенции проводилась в 2 этапа: спустя 6 и 12 месяцев от начала исследования.

Критериями включения в проспективное исследование стали отсутствие беременности и кровянистых выделений из половых путей, информированное добровольное согласие на участие в исследовании, положительный ВПЧ-тест. У всех женщин проводился забор материала для идентификации 12 типов ВПЧ-ВР (16-го, 18-го, 31-го, 33-го, 35-го, 39-го, 45-го, 51-го, 52-го, 56-го, 58-го, 59-го). Факторы риска оценивали по данным анонимного анкетирования.

На каждом из этапов участницы исследования были стратифицированы на три возрастные группы: 18–25, 26–35 и 36–45 лет. На основании результатов тестирования на ВПЧ-ВР пациентки были поделены на 2 клинические группы: ВПЧ-ВР-позитивные (n = 84) и ВПЧ-ВР-негативные (n = 116).

Статистическая обработка проводилась при помощи программы IBM SPSS Statistics v.24. При анализе количественных признаков определяли среднее арифметическое, дисперсию и 95%-ный ДИ. Для проверки статистических гипотез о различиях долей и отношений в двух независимых выборках использовали критерий χ^2 . Значения считали статистически значимыми при $\chi^2 > 3,84$, при $p \leq 0,05$. Взаимосвязь каждого фактора риска и течения ВПЧ-инфекции оценивали по показателю ОШ. При сравнении групп с наличием и отсутствием признака рассчитывали показатель ОР. ДИ строились для доверительной вероятности $p = 95\%$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст ВПЧ-позитивных пациенток на исходном этапе составил $31,4 \pm 7,31$ года, ВПЧ-негативных — $33,7 \pm 6,37$ года ($p = 0,01$). Среди ВПЧ-позитивных 23 (27,4%) женщины были в возрастной группе 18–25 лет, 35 (41,7%) — в группе 26–35 лет, 26 (30,9%) — в группе 36–45 лет. Большинство исследований показали, что высокий уровень инфицированности ВПЧ наблюдается у женщин в возрасте до 30 лет [8, 13]. По данным нашего исследования, удельный вес пациенток в возрасте до 25 лет в 2,5 раза был выше в группе ВПЧ-положительных. Молодой возраст пациенток (от 18 до 25 лет) также оказался значимым фактором риска инфицирования ВПЧ-ВР ($\chi^2 = 6,61$, $p = 0,01$; ОШ = 2,53, 95%-ный ДИ: 1,23–5,23) (табл. 1).

Известно, что большое количество половых партнеров у женщины увеличивает риск инфицирования ВПЧ [14]. В нашем исследовании у женщин, имеющих трех и более половых партнеров, в 6 раз чаще выявлялся ВПЧ-ВР ($\chi^2 = 35,8$, $p < 0,0001$; ОШ = 6,25, 95%-ный ДИ: 3,35–11,6).

Некоторые авторы указывают на то, что у женщин, находящихся в браке, ВПЧ встречается реже, чем у незамужних женщин [15]. Мы определили, что удельный вес незамужних ВПЧ-инфицированных женщин был в 6,87 раза выше, чем незамужних ВПЧ-негативных. Персистенция ВПЧ в течение 6 месяцев чаще отмечалась также у незамужних женщин, имеющих 3 и более половых партнеров, в сравнении с незамужними с меньшим количеством половых партнеров ($\chi^2 = 5,1$, $p < 0,01$; ОШ = 6,87, 95%-ный ДИ: 1,17–40,37).

Имеются данные, что ранний половой дебют, особенно до 16 лет, повышает риск инфицирования папилломавиру-

Факторы риска инфицирования вирусом папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска, n (%)

Факторы риска	ВПЧ+ (n = 84)	ВПЧ- (n = 116)	χ^2	P	Отношение шансов	95%-ный доверительный интервал
≥ 3 половых партнеров	55 (65,5)	27 (23,3)	35,8	< 0,0001	6,25	3,35–11,6
Возраст 18–25 лет	23 (27,4)	15 (12,9)	6,61	0,01	2,53	1,23–5,23
Семейное положение «не замужем»	28 (33,3)	21 (18,1)	6,1	0,01	2,26	1,17–4,35
Ранний возраст коитархе и ≥ 3 половых партнеров	33 (39,3)	15 (12,9)	32,0	< 0,0001	9,53	4,15–21,80

сом в 2 раза по сравнению с таковым у женщин, начавших половую жизнь после 20 лет [16]. Нами выявлено, что у женщин с сексуальным дебютом до 18 лет с 3 и более половыми партнерами риск инфицирования ВПЧ возрастает в 9,5 раза по сравнению с риском у женщин с ранним коитархе, имеющих одного-двух половых партнеров ($\chi^2 = 32,0$, $p < 0,01$; ОШ = 9,53, 95%-ный ДИ: 4,15–21,8).

Известно, что прием КОК более 5 лет, курение, высокий паритет, наличие рака шейки матки у близких родственниц повышают риск инфицирования ВПЧ [1, 3, 5]. В нашем исследовании указанные факторы не повлияли на частоту инфицирования ВПЧ-ВР ($p > 0,05$).

По данным литературы, элиминация ВПЧ-инфекции через 12 месяцев происходит в 53% случаев [7]. В нашем исследовании спустя 6 месяцев элиминация папилломавируса наблюдалась у 57,1% (48 из 84) женщин, соответственно персистенция — у 42,9% (36 из 84), а через 12 месяцев от начала исследования элиминация ВПЧ отмечалась у 58,3% (21 из 36), персистенция — у 41,7% (15 из 36) исследуемых.

Многие авторы отмечают более быструю элиминацию у подростков и молодых женщин [4, 5]. Мы выявили, что у девушек 18–25 лет, имеющих более 3 половых партнеров и не состоящих в браке, персистенция ВПЧ-ВР в течение 6 месяцев имела место чаще. Средний возраст ВПЧ-ВР-позитивных спустя 6 месяцев составил $29,6 \pm 6,34$ года, ВПЧ-негативных — $32,7 \pm 7,76$ года ($p = 0,05$).

Значимые факторы риска, обуславливающие персистенцию ВПЧ-ВР в течение 6 месяцев, отражены в таблице 2.

Нами также установлено, что у женщин с большим количеством половых партнеров и отсутствием беременностей в анамнезе в 6,8 раза чаще определялись ВПЧ-ВР через 6 месяцев, нежели у женщин с тем же количеством партнеров, но имеющих беременности в анамнезе ($\chi^2 = 7,96$, $p < 0,01$; ОШ = 6,8, 95%-ный ДИ: 1,64–28,2).

Однако персистенция папилломавируса в течение 12 месяцев чаще встречалась у женщин из возрастной группы 36–45 лет в сочетании с ранним сексуальным дебютом ($\chi^2 = 4,58$, $p = 0,03$; ОР = 2,75, 95%-ный ДИ: 1,75–4,31), а также отсутствием родов в анамнезе ($\chi^2 = 4,58$, $p = 0,03$; ОР = 2,75, 95%-ный ДИ: 1,75–4,31). Основные факторы риска персистенции ВПЧ-ВР в течение 12 месяцев описаны в таблице 3.

В литературе имеются сведения, что ко-инфицирование ВПЧ с другими инфекционными агентами может повлиять на восприимчивость эпителия к инвазии ВПЧ и способность вируса к самоэлиминации [6, 11]. Наше исследование показало, что у пациенток с одним-двумя половыми партнерами и отсутствием ИППП в анамнезе в 5,6 раза чаще наблюдалась элиминация папилломавируса через 6 месяцев, чем у женщин с тем же количеством партнеров, но с ИППП в анамнезе ($\chi^2 = 10,8$, $p < 0,01$; ОШ = 5,63, 95%-ный ДИ: 1,89–16,7).

Табакокурение, в частности бензопирен, является доказанным фактором риска развития CIN и рака шейки матки [17]. В ходе исследования мы не выявили влияния курения на персистенцию ВПЧ-ВР, однако отмечался более ранний возраст начала курения в группе ВПЧ-ВР-положительных женщин с персистенцией вируса в течение 6 месяцев ($29,6 \pm 6,34$ vs $32,7 \pm 7,76$, $p = 0,05$).

Таблица 2

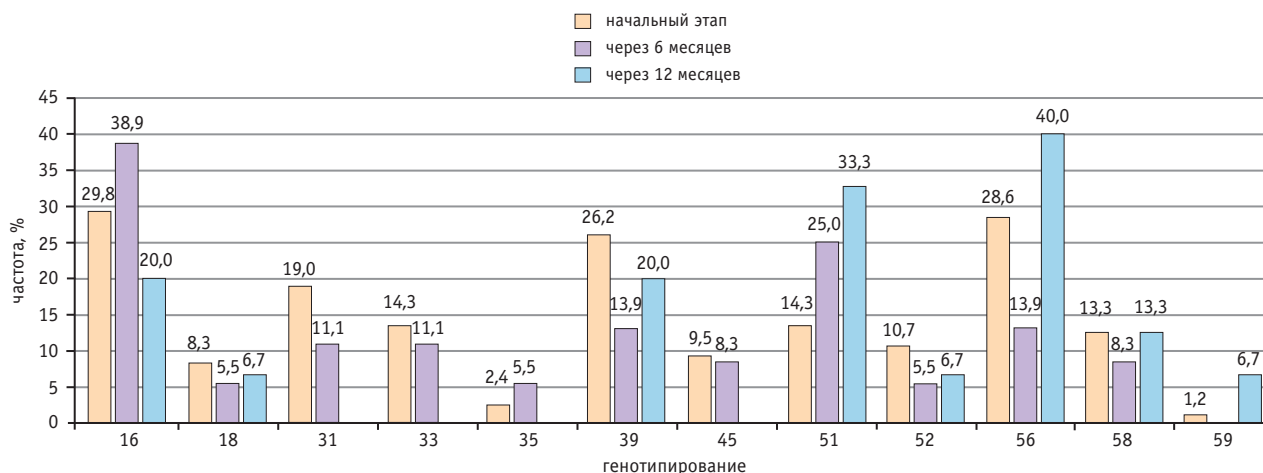
Факторы риска персистенции вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска в течение 6 месяцев, n (%)

Факторы риска	ВПЧ+ (n = 36)	ВПЧ- (n = 48)	χ^2	P	Отношение шансов	95%-ный доверительный интервал
≥ 3 половых партнеров	29 (80,6)	26 (54,2)	6,3	0,01	3,5	1,28–9,50
Отсутствие беременностей в анамнезе	16 (44,4)	11 (22,9)	4,37	0,03	2,69	1,05–6,89
Возраст 18–25 лет и ≥ 3 половых партнеров	10 (27,8)	2 (4,2)	7,33	0,006	13,3	1,77–100,10
«Не замужем» и ≥ 3 половых партнеров	11 (30,6)	8 (16,7)	5,1	0,02	6,87	1,17–40,37
Возраст 18–25 лет, «не замужем» и ≥ 3 половых партнеров	7 (19,4)	2 (4,2)	5,5	0,01	12,2	1,32–113,06
≥ 3 половых партнеров и отсутствие беременностей	13 (36,1)	3 (6,2)	7,96	0,004	6,8	1,64–28,20

Факторы риска персистенции вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска в течение 12 месяцев, n (%)

Факторы риска	ВПЧ+ (n = 15)	ВПЧ- (n = 21)	χ^2	P	Относительный риск	95%-ный доверительный интервал
Возраст 36–45 лет и коитархе до 18 лет	3 (20)	–	4,58	0,03	2,75	1,75–4,31
Возраст 36–45 лет и отсутствие родов в анамнезе	3 (20)	–	4,58	0,03	2,75	1,75–4,31

Рис. Ранжирование типов вируса папилломы человека высокого онкогенного риска на разных этапах исследования



Наиболее распространенными в мире считаются 16-й, 18-й, 52-й, 31-й и 58-й типы ВПЧ-ВР [2]. На территории России лидирующую позицию также занимает 16-й тип ВПЧ, в то время как частота распространенности остальных типов в разных регионах вариабельна [13]. По данным некоторых исследователей, чаще других встречаются 31-й, 39-й, 45-й и 52-й типы [8, 13]. В нашем исследовании при анализе генотипирования ВПЧ-ВР выявлено, что у участниц чаще встречались 16-й (25 из 84; 29,8%), 56-й (24 из 84; 28,6%) и 39-й (22 из 84; 26,2%) типы; через 6 месяцев наблюдалась частая персистенция 16-го (14 из 36; 38,9%), 51-го (9/36; 25%), 56-го и 39-го (по 5 из 36; 13,9%) типов; через 12 месяцев с большей частотой определялись 56-й (6 из 15; 40%), 51-й (5 из 15; 33,3%), 16-й и 39-й (по 3 из 15; 20%) типы. Частота встречаемости типов ВПЧ-ВР на всех этапах исследования представлена на рисунке.

Сочетание нескольких типов ВПЧ-ВР выявлено в начале исследования у 52,4% (44 из 84); через 6 месяцев — у 27,3% (12 из 44); через 12 месяцев — у 50% (6 из 12) пациенток. На всех этапах исследования преобладало сочетание 2 типов

ВПЧ-ВР, в меньшей степени — 3 и 4 типов. Через 6 и 12 месяцев сочетание 5 типов ВПЧ-ВР не встречалось.

Показано, что при инфицировании 16-м и 31-м типами сроки элиминации более длительные. Так, в метаанализе А.Ф. Rositch (2013) продемонстрировано, что 16-й, 31-й, 33-й и 52-й генотипы ВПЧ чаще остальных были склонны к персистенции [18]. Среди исследуемых нами пациенток наиболее стойкая персистенция отмечена у носительниц 56-го, 51-го, 16-го и 39-го типов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основным фактором риска персистенции ВПЧ в течение 6 месяцев является большое количество половых партнеров (более 3) — как в качестве монофактора, и так и в сочетании с молодым возрастом (до 25 лет), отсутствием беременностей в анамнезе и семейным положением «не замужем». Предрасполагает к персистенции ВПЧ высокого онкогенного риска в течение 12 месяцев возраст старше 35 лет в сочетании с ранним коитархе или отсутствием родов в анамнезе.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bruni L., Barrionuevo-Rosas L., Albero G., Serrano B., Mena M., Gómez D. et al. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 15 December 2016. 310 p.
2. Bosch F.X., Broker T.R., Forman D., Moscicki A.B., Gillison M.L., Doorbar J. et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine*. 2013; 31(suppl.7): H1–31. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.10.003
3. Розовская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 192 с. [Rogovskaya S.I. Papillomavirusnaya infektsiya u zhenshchin i patologiya sheiki matki. М.: GEOTAR-Media; 2014. 192 s. (in Russian)]
4. Deleré Y., Schuster M., Vartazarowa E., Hänsel T., Hagemann I., Borchardt S. et al. Cervicovaginal self-sampling is a reliable method for determination of prevalence of human papillomavirus genotypes in women aged 20 to 30 years. *J. Clin. Microbiol.* 2011; 49(10): 3519–22. DOI: 10.1128/JCM.01026-11
5. Comprehensive Cervical Cancer Control. A guide to essential practice. Second edition. World Health Organization; 2014. 408 p.
6. Кисина В.И. Инфекции, передаваемые половым путем. Протоколы ведения больных. М.: НЬЮДИМЕД; 2014. 264 с. [Kisina V.I. Infektsii, peredavaemye polovym putem. Protokoly vedeniya bol'nykh. М.: N'YuDIAMED; 2014. 264 s. (in Russian)]
7. Jaisamrarn U., Castellsagué X., Garland S.M., Naud P., Palmroth J., Rosario-Raymundo M.R. et al. Natural history of progression of HPV

- infection to cervical lesion or clearance: analysis of the control arm of the large, randomised PATRICIA Study. *PLoS One*. 2013; 8(11): e79260. DOI: 10.1371/journal.pone.0079260
8. Артымук Н.В., Марочко К.В. Эффективность выявления вируса папилломы человека при помощи устройства для самостоятельного забора вагинального отделяемого. *Акушерство и гинекология*. 2016; 3: 85–91. [Artymuk N.V., Marochko K.V. Effektivnost' vyyavleniya virusa papillomy cheloveka pri pomoshchi ustroystva dlya samostoyatel'nogo zabora vaginal'nogo otdelyaemogo. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2016; 3: 85–91. (in Russian)]
 9. Хрянин А.А., Решетникова О.В. Папилломавирусная инфекция: современный взгляд на эпидемиологию, профилактику, лечение. *Гинекология*. 2013; 15(5): 16–20. [Khrianiin A.A., Reshetnikova O.V. Papillomavirusnaya infektsiya: sovremennyy vzgliad na epidemiologiiu, profilaktiku, lechenie. *Ginekologiya*. 2013; 15(5): 16–20. (in Russian)]
 10. Doorbar J., Egawa N., Griffin H., Kranjec C., Murakami I. Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev. Med. Virol.* 2015; 25(suppl.1): S2–23. DOI: 10.1002/rmv.1822
 11. Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Тарбаева Д.А., Глотова Е.Ю., Золотарева А.А., Мальцева Т.В. Ассоциации генитальных инфекций и вируса папилломы человека как конфаундинг-факторы цервикальной интраэпителиальной неоплазии. *Доктор.Ру*. 2015; 2(12): 14–17. [Belokrinitskaya T.E., Frolova N.I., Tarbaeva D.A., Glotova E.Yu., Zolotareva A.A., Mal'tseva T.V. Assotsiatsii genital'nykh infektsii i virusa papillomy cheloveka kak konfaunding-faktory tsevikal'noi intraepitelial'noi neoplazii. *Doctor.Ru*. 2015; 2(12): 14–17. (in Russian)]
 12. Shaniqua L., Jeanne M.F. Update on prevention and screening of cervical cancer. *World J. Clin. Oncol.* 2014; 5(4): 744–52. DOI: 10.5306/wjco.v5.i4.744
 13. Абрамовских О.С., Долгушина В.Ф., Телешева Л.Ф., Летяева О.И., Антимирова Е.А. Папилломавирусная инфекция урогенитального тракта: эпидемиологические аспекты (обзор). *Гинекология*. 2016; 2: 34–9. [Abramovskikh O.S., Dolgushina V.F., Telesheva L.F., Letyaeva O.I., Antimirova E.A. Papillomavirusnaya infektsiya urogenital'nogo trakta: epidemiologicheskie aspekty (obzor). *Ginekologiya*. 2016; 2: 34–9. (in Russian)]
 14. Remschmidt C., Fesefeld M., Kaufmann A.M., Deleré Y. Sexual behavior and factors associated with young age at first intercourse and HPV vaccine uptake among young women in Germany: implications for HPV vaccination policies. *BMC Public Health*. 2014; 14: 1248. DOI: 10.1186/1471-2458-14-1248
 15. Roset Bahmanyar E., Paavonen J., Naud P., Salmerón J., Chow S.N., Apter D. et al. Prevalence and risk factors for cervical HPV infection and abnormalities in young adult women at enrolment in the multinational PATRICIA trial. *Gynecol. Oncol.* 2012; 127(3): 440–50. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.08.033
 16. Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е., Геворгян Н.Г. Эпидемиология и структура заболеваний шейки матки у студенток вуза. *Доктор.Ру*. 2014; 1(89): 20–4. [Frolova N.I., Belokrinitskaya T.E., Gevorgyan N.G. Epidemiologiya i struktura zabolevaniy sheiki matki u studentok vuza. *Doctor.Ru*. 2014; 1(89): 20–4. (in Russian)]
 17. Oh H.Y., Kim M.K., Seo S., Lee J.K. Association of combined tobacco smoking and oral contraceptive use with cervical intraepithelial neoplasia 2 or 3 in Korean women. *J. Epidemiol.* 2016; 26(1): 22–9. DOI: 10.2188/jea.JE20150047
 18. Rositch A.F., Gravitt P.E., Smith J.S. Growing evidence that HPV infection is associated with an increase in HIV acquisition: exploring the issue of HPV vaccination. *Sex Transm. Infect.* 2013; 89(5): 357. DOI: 10.1136/sextrans-2012-050870 