

Н.И. Брико¹, П.Д. Лопухов¹,
Н.В. Зароченцева², И.И. Баранов³, О.В. Качалина⁴,
О.Р. Зиганшин⁵, А.А. Шульдяков⁶



¹Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

²Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии, Москва, Российская Федерация

³Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, Москва, Российская Федерация

⁴Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Российская Федерация

⁵Челябинский областной клинический кожно-венерологический диспансер, Челябинск, Российская Федерация

⁶Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация

Ретроспективное одномоментное эпидемиологическое исследование предраковых состояний, связанных с вирусом папилломы человека, и аногенитальных бородавок у пациентов, посещающих специализированные клиники в Российской Федерации

158

Обоснование. Вирус папилломы человека (ВПЧ) является одним из наиболее значимых инфекционных агентов с доказанной ролью в возникновении рака. При этом распространенность и частота встречаемости среди населения России предраковых заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, и аногенитальных бородавок на сегодняшний день остаются не до конца изучены. **Цель исследования** — определение доли пациентов с ВПЧ-ассоциированными предраковыми поражениями и аногенитальными бородавками среди всех пациентов, обратившихся за медицинской помощью в специализированные медицинские организации на различных территориях Российской Федерации. **Методы.** Проведено многоцентровое поперечное ретроспективное описательное эпидемиологическое исследование, в котором использовалась информация из медицинских карт пациентов, полученных в 28 медицинских учреждениях из 21 субъекта РФ в шести федеральных округах. Включены пациенты, посетившие отделения гинекологии, репродуктивного здоровья, дерматологии, дерматовенерологии или урологии в период с 1 января 2000 по 31 декабря 2019 г. Были собраны данные о диагнозах пациентов, наличии или отсутствии интраэпителиальной неоплазии (цервикальной (CIN), вульварной (VIN), вагинальной (VaIN), анальной (AIN), полового члена (PIN)) и/или аногенитальных (венерических) бородавок (АБ), возрастных и других демографических характеристиках, методе диагностики ВПЧ-инфекции и степени неоплазии. **Результаты.** На основании проведенного анализа медицинских карт 11 520 пациентов была собрана информация о 1248 случаях ВПЧ-ассоциированных заболеваний, что составило 10,8% всех рассмотренных медицинских карт. В исследовании была зарегистрирована высокая частота случаев CIN и АБ. С 2000 г. доля случаев CIN выросла с 3,2 до 11,1%, эта тенденция наблюдалась среди пациентов как амбулаторных, так и стационарных гинекологических отделений. В то же время доля случаев АБ снизилась с 2010 г. Количество выявленных случаев VIN, VaIN, AIN и PIN было небольшим, поэтому невозможно оценить частоту обнаружения этих заболеваний и ее изменение в течение исследуемого периода. Отмечено увеличение частоты обнаружения онкогенных штаммов ВПЧ-16 и ВПЧ-18 за рассматриваемый 20-летний период с 0,6 до 4,8% и 0,2 до 1,9% соответственно. **Заключение.** Выявлен высокий уровень частоты обнаружения CIN и АБ в повседневной клинической практике, а также заметное увеличение частоты выявления CIN за последние 20 лет. Для снижения нагрузки на систему здравоохранения России, обусловленной связанными с ВПЧ заболеваниями, важную роль играет внедрение современных методов ранней диагностики в широкую практику, а также эффективных методов профилактики.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, предраковые состояния, аногенитальные бородавки, Россия

Для цитирования: Брико Н.И., Лопухов П.Д., Зароченцева Н.В., Баранов И.И., Качалина О.В., Зиганшин О.Р., Шульдяков А.А. Ретроспективное одномоментное эпидемиологическое исследование предраковых состояний, связанных с вирусом папилломы человека, и аногенитальных бородавок у пациентов, посещающих специализированные клиники в Российской Федерации. Вестник РАМН. 2024;79(2):158–167. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn15266>

Обоснование

Одним из наиболее значимых инфекционных агентов с доказанной ролью в возникновении рака является вирус папилломы человека (ВПЧ). По оценкам, в мире каждый 20-й случай рака связан с ВПЧ, при этом большинство ВПЧ-ассоциированных поражений затрагивает репродуктивную систему как женского, так и мужского населения [1, 2]. На сегодняшний день выявлено более 200 различных типов ВПЧ, около 40 из них поражают область гениталий. ВПЧ-инфекция как с клиническими проявлениями, так и без них часто встречается в аногенитальной области у женщин и мужчин [3]. Доказана роль ВПЧ-инфекции в развитии гинекологического рака (шейки матки, влагалища и вульвы), аногенитального рака (анального и пениса) и некоторых других видов рака, включая рак головы и шеи [4–6]. Число ВПЧ-ассоциированных случаев рака может превышать 700 тыс. среди мужского и женского населения ежегодно [7].

Характерной чертой ВПЧ-ассоциированных злокачественных новообразований являются стадийность развития и наличие предраковых форм заболеваний, таких как цервикальная (CIN), вульварная (VIN), вагинальная (VaIN), анальная (AIN) интраэпителиальная неоплазия, а также интраэпителиальная неоплазия полового члена (PIN) [8]. Помимо предраковых поражений, к наиболее

часто встречающимся проявлениям папилломавирусной инфекции относятся и аногенитальные (венерические) бородавки (АБ), которые также являются одним из наиболее распространенных в мире заболеваний, передаваемых половым путем [9].

Тем не менее эпидемиологические данные о ВПЧ-ассоциированных предраковых состояниях и АБ в России ограничены. Во многом это обусловлено характером проявлений этой инфекции, которая связана с большим количеством латентных и бессимптомных форм. Государственному статистическому учету, помимо злокачественных новообразований, подлежат только АБ, но существенные организационные и методологические недостатки могут приводить к недооценке этих заболеваний. Большая часть имеющейся информации о ВПЧ-инфекции и ассоциированных с ней заболеваниях в популяции основана на отдельных выборочных исследованиях с различными методами и разными конечными точками [10].

Выявление предраковых состояний также несет в себе ряд трудностей. В Российской Федерации имеются рекомендации по скринингу на CIN, но не существует установленной программы скрининга на CIN для всей популяции женщин. Выявление предракового состояния и рака шейки матки проводится во время профилактического медицинского осмотра, который стал обязательным

N.I. Briko¹, P.D. Lopukhov¹, N.V. Zarochentseva², I.I. Baranov³,
O.V. Kachalina⁴, O.R. Ziganshin⁵, A.A. Shuldyakov⁶

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

²Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russian Federation

³National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

⁴Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

⁵Chelyabinsk Regional Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Chelyabinsk, Russian Federation

⁶Saratov State Medical University, Saratov, Russian Federation

Retrospective Cross-Sectional Epidemiological Study of Human Papillomavirus-Associated Precancers and Anogenital Warts in Patients Attending Specialized Clinics in Russian Federation

Background. In Russia, there are no country level registries on HPV-associated pre-cancers (cervical intraepithelial neoplasia, CIN; vulvar intraepithelial neoplasia, VIN; vaginal intraepithelial neoplasia, VaIN; anal intraepithelial neoplasia, AIN; penile intraepithelial neoplasia PIN) and anogenital warts (AWs) and no national-level cervical cancer screening program. **Aims** — the aim of this study was to assess the proportion of patients with CIN, VIN, VaIN, AIN, PIN and AWs diagnosis in the clinical settings in Russia. **Methods.** This study was a non-interventional retrospective multi-center chart-review study in 28 investigational sites representing 21 Federal subjects of 6 Federal Districts of Russia. Medical charts of adult men and women visited gynecology, sexual health, dermatovenerology or urology services between 1 Jan 2000 — 31 Dec 2019 were reviewed. Data were abstracted, using a standardized approach, on patient demographic characteristics, presence or absence of pre-cancers and AWs diagnoses, method of diagnosing pre-cancer and HPV infection, and grade of neoplasia. **Results.** A total of 11 520 patients (1732 male and 9788 female) were included in the analysis. The overall proportion of patients with HPV-associated precancers and AWs was 10.8%. By service type, cases of HPV-associated conditions were revealed most often in dermatological departments (14.5%) and gynecological hospitals (13.8%). CIN detection rate in Russian clinical settings increased over the 20-years from 3.2 to 11.1% and was higher in gynecological in-patient departments compared to out-patient departments (12.5 and 5.2% respectively). The number of non-cervical precancers (VIN, VaIN, AIN, PIN) cases were very low (the detection rate was less than 1%). The frequency of HPV type 16 and 18 detection increased from 0.6 to 4.8%, and from 0.2 to 1.9%, respectively, for the 20-years period. **Conclusions.** Our study suggested high level of HPV-related pre-cancer and AW disease burden as well as presence of high-risk HPV types. Preventive strategy through effective national HPV immunization program would be beneficial to reduce HPV-related disease burden in Russia.

Keywords: human papillomavirus, precancerous conditions, genital warts, Russia

For citation: Briko NI, Lopukhov PD, Zarochentseva NV, Baranov II, Kachalina OV, Ziganshin OR, Shuldyakov AA. Retrospective Cross-Sectional Epidemiological Study of Human Papillomavirus-Associated Precancers and Anogenital Warts in Patients Attending Specialized Clinics in Russian Federation. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2024;79(2):158–167. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn15266>

с 2013 г. В настоящее время охват населения России профилактическими обследованиями довольно низок — примерно 30% [11].

Одной из сложностей обобщения и сбора полных данных о ВПЧ-ассоциированных заболеваниях является междисциплинарный характер данной проблемы: если диагностикой и лечением заболеваний, передаваемых половым путем (включая ВПЧ-инфекцию), в основном занимаются дерматовенерологи, гинекологи и урологи, то в работу с полным спектром проявлений ВПЧ-инфекции оказываются вовлечены различные медицинские специалисты — онкологи, гинекологи, дерматовенерологи, урологи, проктологи, хирурги, врачи общей практики. Отсутствуют национальные регистры, в которых было бы возможно обобщить все имеющиеся данные о различных проявлениях ВПЧ-инфекции.

Таким образом, распространенность и частота встречаемости среди населения России АБ и предраковых заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, которые приводят к развитию угрожающих жизни тяжелых форм рака, остаются не до конца изучены.

Цель исследования — определение доли пациентов с ВПЧ-ассоциированными предраковыми поражениями и АБ среди всех пациентов, обратившихся за медицинской помощью в специализированные медицинские организации на различных территориях Российской Федерации.

Методы

Дизайн исследования

Проведено многоцентровое, поперечное, ретроспективное, описательное эпидемиологическое исследование, в котором использовалась информация из медицинских карт пациентов, полученных в обычных медицинских учреждениях в Российской Федерации.

Критерии соответствия

При включении в исследование все пациенты должны были соответствовать следующим критериям: посещение отделения гинекологии, репродуктивного здоровья, дерматологии, дерматовенерологии или урологии в период с 1 января 2000 по 31 декабря 2019 г.; доступность соответствующей медицинской документации. Для участия в исследовании были приглашены центры из различных российских регионов, ответственные за диагностику и лечение пациентов с ВПЧ-ассоциированными предраковыми заболеваниями и АБ. Были собраны данные о диагнозах пациентов, наличии или отсутствии CIN, VIN, VaIN, AIN, PIN и АБ, возрастных и других демографических характеристиках, методе диагностики ВПЧ-инфекции и степени неоплазии.

Условия проведения

Рассмотрены медицинские карты пациентов, посещавших отделения гинекологии, репродуктивного здоровья, дерматовенерологии или урологии. В этом исследовании участвовало 28 исследовательских центров — крупные государственные гинекологические/многопрофильные центры и частные клиники, расположенные в 21 субъекте РФ (Волгоградская, Иркутская, Кемеровская, Московская, Нижегородская, Новосибирская, Омская, Ростовская, Самарская, Саратовская, Смоленская, Тульская, Челябинская области; Краснодарский, Приморский, Ставропольский, Хабаровский края; города Москва

и Санкт-Петербург; Республика Башкортостан; Ханты-Мансийский автономный округ — Югра) в шести федеральных округах России (Центральный, Северо-Западный, Сибирский, Южный, Уральский и Приволжский). В каждом центре было проанализировано 200–800 карт пациентов в зависимости от масштаба деятельности учреждения. Задача исследования — целенаправленный набор учреждений, ответственных за диагностику и лечение пациентов с ВПЧ-ассоциированными предраковыми заболеваниями и АБ, которые представляют широкий географический регион и специфическое распределение пациентов в рамках текущей клинической практики.

Центры отобраны таким образом, чтобы быть репрезентативными с точки зрения амбулаторного и неотложного лечения в регионах большинства федеральных округов Российской Федерации.

Продолжительность исследования

Были проанализированы медицинские записи пациентов, посещавших включенные в исследование клиники с 1 января 2000 по 31 декабря 2019 г. Фактические сроки проведения исследования были следующими: данные первой медицинской карты получены 5 марта 2021 г., данные последней медицинской карты — 19 августа 2021 г.

Распределение отобранных карт по анализируемому временному отрезку имело технический характер из-за особенностей сбора и получения информации из архивов медицинских центров, включенных в исследование, поэтому количество отобранных карт за более ранние периоды (2000–2004 и 2005–2009 гг.) было меньше, чем за более поздние периоды (2010–2014 и 2015–2019 гг.).

Описание медицинского вмешательства

Пациенты получали курс лечения и проходили диагностические процедуры в рамках повседневной клинической практики лечащего врача. Никаких дополнительных анализов или медицинских процедур в рамках этого исследования не проводилось.

Исходы исследования

Основной исход исследования. Основным анализируемым клиническим параметром в исследовании было установление диагнозов: цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN), вульварная интраэпителиальная неоплазия (VIN), вагинальная интраэпителиальная неоплазия (VaIN), анальная интраэпителиальная неоплазия (AIN), интраэпителиальная неоплазия полового члена (PIN) и/или аногенитальные (венерические) бородавки (АБ).

Дополнительные исходы исследования. Помимо основного исхода фиксировался ряд демографических, социальных и клинических параметров.

Проводился сбор следующих демографических и социальных характеристик: возраст, пол, образование, возраст начала половой жизни, количество половых партнеров, семейное положение.

Документировались следующие клинические параметры:

- применение диагностических методов (для диагностики CIN — визуальное обследование (кольпоскопия), цитологическое исследование мазков, жидкостная цитология, анализ с раствором уксусной кислоты, мазок Папаниколау, ПЦР-исследование на ДНК ВПЧ, ПЦР в реальном времени, качественное ПЦР-исследование на ДНК 14 типов ВПЧ-SRS, Hybrid Capture II —

HC2/HPV тест Digene, PreTect HPV-Proofer, Aptima (Gen-Probe) и др.);

- результаты биопсии и степень для CIN, VIN, VaIN, AIN, PIN;
- тип ВПЧ;
- история болезни — сопутствующие заболевания.

Анализ в подгруппах

Дополнительно анализировались полученные данные в зависимости от типа отделений, в которых наблюдались отобранные для исследования пациенты (амбулаторный/стационарный, гинекология/урология/дерматология/репродуктивное здоровье), а также от основного диагноза, представляющего интерес в рамках настоящего исследования (CIN, VIN, VaIN, AIN, PIN и/или АБ).

Методы регистрации исходов

Были заполнены индивидуальные регистрационные карты (ЭИРК) для каждого включенного в исследование пациента, специально разработанные для данного исследования. Каждому пациенту присваивался уникальный идентификационный номер, собирались только обезличенные данные.

Этическая экспертиза

Поскольку это неинтервенционное исследование включало анализ только вторичных данных и с частными лицами никто не связывался, оно не было связано с риском или потенциальным вредом для людей. Однако предметом этического анализа должна была стать адекватность методов сбора информации и защиты конфиденциальности в соответствии с протоколом исследования. Основные документы исследования (в том числе протокол и возможные поправки) были представлены на рассмотрение и утверждение в независимый междисциплинарный этический комитет по этической экспертизе клинических исследований и одобрены им 17 августа 2020 г., поправка 2 к протоколу — 12 февраля 2021 г. Поскольку продолжительность исследования ограничена одним годом, правило относительно ежегодного одобрения со стороны ЭСО/НЭК неприменимо.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Расчет объема выборки был основан на доле данных с определенным уровнем достоверности и точности. Необходимый объем выборки рассчитан в соответствии с требуемым доверительным интервалом 95% для переменной доли пациен-

тов с CIN в исследуемой популяции пациентов женского пола. Поскольку данное исследование одномоментное, не было необходимости учитывать выбывание большего количества пациентов.

Объем выборки рассчитывался только на основании первичной конечной точки CIN, чтобы избежать искажения ее *p*-значения в пользу менее важных конечных точек.

Методы статистического анализа данных. Поскольку это оценочное исследование, формальная проверка статистической гипотезы не предусмотрена. Подход к статистическому анализу носил описательный характер. Непрерывные данные были обобщены в отношении среднего значения, стандартного отклонения (СО), медианы, минимума, максимума, верхнего квартиля, нижнего квартиля и количества наблюдений. Категориальные данные обобщены в отношении количества пациентов, предоставивших данные в соответствующей временной точке (*n*), частоты и процентных долей. Доли были представлены вместе с точными 95%-ми доверительными интервалами. 95%-е доверительные интервалы точного критерия хи-квадрат для доли были сведены в таблицы. При расчете доли отсутствующая категория не учитывалась.

Все результаты получены с использованием программного обеспечения SAS® версии 9.4.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В общей сложности было рассмотрено 11 520 медицинских карт пациентов (из них 1732 мужчины и 9788 женщин), которые посещали отделения гинекологии, репродуктивного здоровья, дерматологии/дерматовенерологии или урологии в выбранных клиниках в течение заранее определенного периода. Подавляющее большинство рассмотренных медицинских карт относились к пациентам, проходившим обследование в гинекологических (8061 женщина — 3989 из амбулаторного отделения и 4072 из стационарного) или дерматологических/дерматовенерологических (2849 пациентов) отделениях. Данные распределения просмотренных медицинских карт пациентов по округам и типам услуг обобщены в табл. 1.

Основные результаты исследования

В целом во всех исследовательских центрах была собрана информация о 1248 случаях, представляющих интерес в этом исследовании (196 мужчин и 1052 женщины

Таблица 1. Общее распределение пациентов, *n*

Федеральный округ	Общее число комплектов МДП	Отделение					
		Гинекологическое		Урологическое		Дерматологическое	Репродуктивного здоровья
		Амбулаторное	Стационарное	Амбулаторное	Стационарное		
Всего	11 520	3989	4072	110	400	2849	100
Центральный	2522	300	1137	0	0	985	100
Северо-Западный	590	280	0	110	0	200	0
Сибирский	3616	2639	550	0	0	427	0
Южный	1853	770	450	0	400	233	0
Уральский	1039	0	535	0	0	504	0
Приволжский	1900	0	1400	0	0	500	0

Примечание. МДП — медицинская документация пациента.

Таблица 2. Выявленные случаи, представляющие интерес, среди просмотренной медицинской документации пациентов, *n* (%)

Федеральный округ	Общее число комплектов МДП	Отделение					
		Гинекологическое		Урологическое		Дерматологическое	Репродуктивного здоровья
		Амбулаторное	Стационарное	Амбулаторное	Стационарное	Амбулаторное	Стационарное
Всего	1248 (10,8)	233 (5,8)	560 (13,8)	4 (3,6)	5 (1,3)	414 (14,5)	32 (32,0)
Центральный	400 (15,9)	1 (0,3)	233 (20,5)	0	0	134 (13,6)	32 (32,0)
Северо-Западный	48 (8,1)	24 (8,6)	0	4 (3,6)	0	20 (10,0)	0
Сибирский	211 (5,8)	102 (3,9)	98 (17,8)	0	0	11 (2,6)	0
Южный	172 (9,3)	106 (13,8)	46 (10,2)	0	5 (1,3)	15 (6,4)	0
Уральский	203 (19,5)	0	69 (12,9)	0	0	134 (26,6)	0
Приволжский	214 (11,3)	0	114 (8,1)	0	0	100 (20,0)	0

Примечание. МДП — медицинская документация пациента.

с CIN, VIN, VaIN, AIN, PIN и/или AB), что составило 10,8% всей просмотренной медицинской документации пациентов. Доля пациентов с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями (CIN, VIN, VaIN, AIN, PIN или AB) в медицинских учреждениях центральных и удаленных регионов России представлена в табл. 2. В зависимости от типа услуги случаи, представляющие интерес, чаще всего выявлялись в дерматологических/дерматовенерологических отделениях и гинекологических больницах — соответственно 14,5 и 13,8% всей просмотренной медицинской документации пациентов.

Данные демографических и социальных параметров 1248 пациентов с ВПЧ-ассоциированными предраковыми заболеваниями и AB представлены в табл. 3. Средний возраст пациентов с зарегистрированными случаями, представляющими интерес, составил 31,7 (\pm 10,9) года и варьировался от 14 до 83 лет. Большинство пациентов были женщинами — 1052 (84,3%) пациента, и только 196 (15,7%) пациентов — мужчинами. Основная возрастная группа состояла из пациентов 20–< 30 лет (43,5%), за ней следовали возрастные группы 30–< 40 лет (28,1%) и 40–< 50 лет (13,0%).

Дополнительные результаты исследования

41,7% пациентов с ВПЧ-ассоциированными предраковыми заболеваниями и AB имели какие-либо сопутствующие заболевания. Наиболее распространенными группами сопутствующих заболеваний были: инфекции (17,4% пациентов), нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез (15,1%) и новообразования (5,5% пациентов). Наиболее часто регистрируемыми заболеваниями были лейомиома матки (3,6% пациентов), инфекции, обусловленные бактериями рода *Ureaplasma* (3,4%), и аденомиоз (2,5% пациентов). Другие сопутствующие заболевания были обнаружены менее чем у 2% пациентов с CIN, VIN, VaIN, AIN, PIN или AB.

Гинекология, амбулаторное лечение. В общей сложности в гинекологических амбулаторных отделениях была рассмотрена медицинская документация 3989 пациентов; среди них выявлено 208 (5,2%) случаев CIN и 26 (0,7%) случаев AB. Распределение выявленных случаев ВПЧ-ассоциированных заболеваний по периодам времени представлено в табл. 4.

За последние 20 лет процентная доля диагностированных CIN среди амбулаторных гинекологических пациентов плавно увеличилась с 0,8 до 6,6% в течение последовательных пятилетних периодов. Доля женщин с выявленными AB существенно не изменилась за послед-

ние 10 лет и составила 0,8 и 0,5% всех медицинских карт, рассмотренных за периоды 2010–2014 и 2015–2019 гг. соответственно. В этом исследовании не были зарегистрированы случаи VIN, VaIN и AIN в гинекологических амбулаторных отделениях.

Распределение случаев ВПЧ-ассоциированных заболеваний среди амбулаторных гинекологических пациентов по округам было весьма вариабельным. Доля женщин с CIN была наивысшей в Южном федеральном округе (13,0% от всех рассмотренных медицинских карт в этом округе), а доля женщин с AB — в Северо-Западном (5,4%).

Гинекология, стационарное лечение. В общей сложности в гинекологических стационарах рассмотрена медицинская документация 4072 пациентов; среди них выявлено 510 (12,5%) случаев CIN и 44 (1,1%) случая AB. Случаи AIN, VaIN и VIN были очень редкими. Распределение выявленных случаев ВПЧ-ассоциированных заболеваний по периодам времени представлено в табл. 5.

За последние 20 лет процентная доля диагностированных CIN среди пациентов гинекологических стационаров увеличилась в течение последовательных пятилетних периодов с 4,7 до 16,5%, процентная доля пациентов с AB — с 0,3 до 1,4%, в то время как частота других случаев, представляющих интерес, изменилась незначительно. Среди всех 566 представляющих интерес случаев, выявленных в гинекологических больницах, CIN составила 90,1%; AB — 7,8; VaIN и VIN — по 0,9; AIN — 0,4%. Доля женщин с CIN была самой высокой в Сибирском и Центральном федеральных округах (17,6 и 16,4% соответственно), а с AB — в Центральном (3,5%).

Дерматология, амбулаторное лечение. В общей сложности в амбулаторных отделениях дерматологии рассмотрена медицинская документация 2849 пациентов, среди них выявлено 411 (14,4%) случаев AB. Кроме того, были выявлены отдельные случаи других ВПЧ-ассоциированных заболеваний — у 1 (0,0%) женщины с CIN и у 2 (0,1%) мужчин с PIN. Распределение выявленных случаев ВПЧ-ассоциированных заболеваний по периодам времени представлено в табл. 6.

Частота обнаружения AB в дерматологических амбулаторных отделениях была довольно высокой, но за последние 20 лет она снизилась за последовательные пятилетние периоды с 22,2 до 12,0%. Из всех 414 представляющих интерес случаев, выявленных в амбулаторных отделениях дерматологии, на AB приходилось 99,3%; PIN — 0,5; CIN — 0,2%. Доля пациентов с AB была наивысшей в Уральском и Приволжском федеральных округах (26,6 и 20,0% соответственно).

Таблица 3. Демографические и социальные характеристики пациентов с ВПЧ-ассоциированными предраковыми заболеваниями и аногенитальными бородавками

Параметр	Категория	Значение, <i>n</i> (%)
Число комплектов МДП	<i>N</i>	1248
Возраст, лет*	<i>n</i>	1248
	Среднее значение (СО)	31,7 (10,9)
	Мин–макс	14–83
	Медиана	29,0
Пол	Q_1-Q_3	24–37
	Мужской	196 (15,7)
Образование	Женский	1052 (84,3)
	Начальное	3 (0,2)
	Среднее	412 (33,0)
	Высшее	524 (42,0)
Возрастная группа, лет	Нет данных	309 (24,8)
	14–17	44 (3,5)
	18–19	52 (4,2)
	20–< 30	543 (43,5)
	30–< 40	351 (28,1)
	40–< 50	162 (13,0)
	50–< 60	63 (5,0)
60 или более	33 (2,6)	
Возраст начала половой жизни, лет	Менее 14	1 (0,1)
	14–< 16	110 (8,8)
	16–< 18	364 (29,2)
	18–< 21	444 (35,6)
	21 или более	86 (6,9)
Число половых партнеров	Нет данных	243 (19,5)
	Отсутствует	1 (0,1)
	1–2	563 (45,1)
	3–4	189 (15,1)
	5–9	51 (4,1)
	10 или более	10 (0,8)
Семейное положение	Нет данных	434 (34,8)
	Состоит в браке	533 (42,7)
	Не состоит в браке	430 (34,5)
	В разводе	47 (3,8)
	Вдовец/вдова	11 (0,9)
	Гражданский брак	45 (3,6)
	Нет данных	182 (14,6)

163

*Возраст рассчитывается как возраст пациента во время визита в исследовательский центр.

Примечание. МДП — медицинская документация пациента; СО — стандартное отклонение. Процентные доли основаны на *N* (количество МДП по центрам).**Таблица 4.** Распределение пациентов по временным периодам и диагнозам — гинекология, амбулаторное лечение

Период, годы	Всего комплектов МДП	Число комплектов МДП с представляющими интерес случаями, <i>n</i> (%)	
		CIN	АБ
Всего	3989	208 (5,2)	26 (0,7)
2000–2004	246	2 (0,8)	0
2005–2009	315	12 (3,8)	5 (1,6)
2010–2014	1064	37 (3,5)	9 (0,8)
2015–2019	2364	157 (6,6)	12 (0,5)

Примечание. МДП — медицинская документация пациента.

Таблица 5. Распределение пациентов по временным периодам и диагнозам — гинекология, стационарное лечение

Период, годы	Всего комплектов МДП	Число комплектов МДП с представляющими интерес случаями, <i>n</i> (%)				
		CIN	AIN	VaIN	VIN	АБ
Всего	4072	510 (12,5)	2 (0,0)	5 (0,1)	5 (0,1)	44 (1,1)
2000–2004	385	18 (4,7)	0	0	1 (0,3)	1 (0,3)
2005–2009	668	34 (5,1)	0	0	1 (0,1)	5 (0,7)
2010–2014	1030	130 (12,6)	2 (0,2)	3 (0,3)	1 (0,1)	11 (1,1)
2015–2019	1959	328 (16,5)	0	2 (0,1)	2 (0,1)	27 (1,4)

Примечание. МДП — медицинская документация пациента.

Таблица 6. Распределение пациентов по временным периодам и диагнозам — дерматология, амбулаторное лечение

Период, годы	Всего комплектов МДП	Число комплектов МДП с представляющими интерес случаями, n (%)					
		CIN	AIN	PIN	VaIN	VIN	АБ
Всего	2849	1 (0,0)	0	2 (0,1)	0	0	411 (14,4)
2000–2004	275	0	0	0	0	0	61 (22,2)
2005–2009	530	0	0	0	0	0	90 (17,0)
2010–2014	890	0	0	2 (0,2)	0	0	121 (13,6)
2015–2019	1154	1 (0,1)	0	0	0	0	139 (12,0)

Примечание. МДП — медицинская документация пациента.

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия. Частота обнаружения CIN увеличилась в течение 20 лет с 3,2% (95%-й ДИ: 1,9–4,9) в 2000–2004 гг. до 11,1% (95%-й ДИ: 10,2–12,1) в 2015–2019 гг. и была выше в гинекологических стационарах по сравнению с амбулаторными отделениями (12,5 и 5,2% соответственно). Данные по частоте обнаружения CIN, рассчитанной как доля пациентов с CIN среди всех комплектов МДП по категориям и периодам, представлены в табл. 7.

За последние 10 лет около половины выявленных случаев CIN составляла CIN I степени (48,5 и 49,5% женщин с CIN в 2010–2014 и 2015–2019 гг. соответственно). При этом отмечается тенденция к снижению доли пациентов с CIN II степени (с 28,7 до 24,9%) и увеличению доли пациентов с CIN III степени (с 13,2 до 19,8%). Изменение доли женщин с различными степенями CIN за более ранние периоды было трудно оценить из-за меньшего числа рассмотренных за эти периоды комплектов медицинской документации пациентов.

Следует отметить, что доля пациентов с CIN I степени у амбулаторных пациентов была выше, чем у пациен-

тов стационаров (74,0% МДП по сравнению с 34,1%), в то время как CIN II и III степени была выявлена преимущественно у госпитализированных пациентов (соответственно 18,3 по сравнению с 29,6% и 5,3 по сравнению с 24,1%).

Подавляющее большинство случаев CIN были впервые диагностированными заболеваниями, однако существует тенденция к увеличению процентной доли рецидивирующих случаев CIN в течение последних 15 лет — с 6,5 до 9,3% всех случаев CIN. Рецидивы чаще встречались у амбулаторных пациентов (11,1%), чем у пациентов гинекологических отделений стационаров (7,3%).

Аногенитальные бородавки. Доля случаев АБ постепенно снижалась с 2010 г. (соответственно 4,6 и 3,2% для 2010–2014 и 2015–2019 гг. по сравнению с 6,2 и 6,1% для 2000–2004 и 2005–2009 гг.). Данные по частоте обнаружения АБ, рассчитанной как доля пациентов с АБ среди всех комплектов МДП по периодам, обобщены в табл. 8. Частота обнаружения АБ была выше у мужчин по сравнению с женщинами (11,0 и 3,0% соответственно). Из всех 44 случаев, представляющих интерес, среди пациентов до 18 лет АБ составили 93,2% (41 случай).

Таблица 7. Частота обнаружения цервикальной интраэпителиальной неоплазии по временным периодам и типам медицинских организаций

Категория		Общее число комплектов МДП	CIN МДП	CIN частота обнаружения, %	95%-й ДИ, %
Период, годы	2000–2004	631	20	3,2	1,9–4,9
	2005–2009	983	46	4,7	3,4–6,2
	2010–2014	2094	167	8,0	6,9–9,2
	2015–2019	4353	485	11,1	10,2–12,1
Гинекология	Амбулаторное лечение	3989	208	5,2	4,5–6,0
	Стационарное лечение	4072	510	12,5	11,5–13,6

Примечание. МДП — медицинская документация пациента. Обобщены только данные, собранные в соответствии с типом гинекологических услуг.

Таблица 8. Частота обнаружения аногенитальных бородавок по временным периодам и по полу

Период, годы	Общее число комплектов МДП	АБ МДП	Частота обнаружения АБ, %	95%-й ДИ, %
Всего	11 520	489	4,2	3,9–4,6
2000–2004	1006	62	6,2	4,8–7,8
2005–2009	1635	100	6,1	5,0–7,4
2010–2014	3122	143	4,6	3,9–5,4
2015–2019	5757	184	3,2	2,8–3,7
Пол:				
мужской	1732	191	11,0	9,6–12,6
женский	9788	298	3,0	2,7–3,4

Примечание. МДП — медицинская документация пациента

Типы вируса папилломы человека. Тип вируса был определен у 771 (61,8%) из 1248 пациентов с ВПЧ-ассоциированными поражениями. Наиболее часто выявлялись типы 16 и 18 — они обнаружены соответственно в 3,4 и 1,5% всех проанализированных карт пациентов, или у 51,2 и 22,6% пациентов, у которых был определен тип ВПЧ. Более редко выявлялись штаммы ВПЧ 31 (0,8%), 33 (0,7%), 6 (0,6%), 11 (0,6%), 56 (0,5%) и 52 (0,5%). Другие типы ВПЧ обнаружены менее чем в 0,5% рассмотренных медицинских карт. Кроме того, за анализируемые периоды с 2000 по 2019 г. было выявлено увеличение частоты обнаружения онкогенных типов ВПЧ 16 и 18. За 20-летний период частота обнаружения ВПЧ 16 увеличилась с 0,6 до 4,8%, а ВПЧ 18 — с 0,2 до 1,9%.

Другие характеристики. В данном исследовании были выявлены только 2 случая AIN, 5 случаев PIN (из 1732 рассмотренных медицинских карт мужчин), 7 случаев VaIN и 6 случаев VIN (из 9788 рассмотренных медицинских карт женщин).

Для диагностики CIN и AB наиболее распространенный метод — визуальное обследование (включая кольпоскопию), используемое у 97,5 и 95,9% пациентов соответственно. Также для диагностики CIN у большинства женщин использовались следующие методы: цитологическое обследование (79,3% женщин), качественное ПЦР-исследование на ДНК 14 типов ВПЧ-SRS (52,7%) и анализ с раствором уксусной кислоты (51,3%). Для диагностики AB наиболее распространенными методами были ПЦР-исследование на ДНК ВПЧ (40,5%), качественный анализ на ДНК (36,6%) и проба с раствором уксусной кислоты (34,4%).

Более половины пациентов с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями (55,7%) получали какое-либо медикаментозное лечение. Наиболее часто использовались следующие группы лекарственных препаратов: системные противовирусные (31,0% пациентов); интерфероны (19,7%); местные противовирусные (12,4%); иммуностимуляторы (11,5%); противоопухолевые (2,2%). Другие группы лекарственных препаратов использовались менее чем у 2% пациентов.

Приблизительно две трети (66,2%) пациентов с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями, чья медицинская документация была проанализирована в этом исследовании, прошли какую-либо хирургическую процедуру: хирургическое удаление выполнено у 17,0% всех пациентов; электрокоагуляция — у 14,2; криодеструкция жидким азотом — у 12,3; лазерная коагуляция — у 6,0; прижигание химическими веществами — у 0,6%. У 14,1% пациентов были проведены другие хирургические процедуры, а в 2% в медицинской карте пациента процедура не конкретизирована. Доля женщин, перенесших хирургические процедуры, была выше в гинекологических больницах по сравнению с амбулаторными гинекологическими отделениями (82,0 и 30,9% соответственно), в дерматологических амбулаторных отделениях 63,3% пациентов подверглись какому-либо хирургическому вмешательству.

Нежелательные явления

Это было неинтервенционное исследование, которое основано на вторичном использовании данных, полученных для других целей. Согласно данному протоколу, не было необходимости применять какое-либо терапевтическое или профилактическое средство, как не требовалось и проведения каких-либо процедур.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

На основании проведенного анализа медицинских карт 11 520 пациентов в 28 исследовательских центрах, расположенных в шести федеральных округах Российской Федерации, была собрана информация о 1248 случаях ВПЧ-ассоциированных заболеваний, что составило 10,8% всех рассмотренных медицинских карт.

В исследовании зарегистрирована высокая частота случаев CIN и AB. С 2000 г. доля случаев CIN выросла с 3,2 до 11,1%, эта тенденция наблюдалась среди пациентов как амбулаторных, так и стационарных гинекологических отделений. В то же время с 2010 г. доля случаев AB снизилась. Количество выявленных случаев VIN, VaIN, AIN и PIN было небольшим, поэтому невозможно оценить частоту обнаружения этих заболеваний и ее изменение в течение исследуемого периода времени. Результаты исследования показали увеличение частоты обнаружения онкогенных штаммов ВПЧ 16 и 18 за рассматриваемый 20-летний период с 0,6 до 4,8% и с 0,2 до 1,9% соответственно.

Обсуждение основного результата исследования

Данное исследование выявило высокий уровень частоты обнаружения CIN и AB в повседневной клинической практике, а также заметное увеличение частоты выявления CIN за последние 20 лет, что может свидетельствовать о неблагоприятной эпидемической ситуации в отношении этих заболеваний в России. Принимая во внимание этиологическую роль ВПЧ-инфекции при гинекологических и некоторых других угрожающих жизни формах рака, следует признать эту ситуацию серьезной проблемой для национальной системы здравоохранения. Например, согласно опубликованным результатам ретроспективного когортного исследования в когорте пациентов с CIN III степени, ранее не получавших лечения, совокупная частота случаев инвазивного рака через 30 лет составила 30,1%, что свидетельствует о том, что CIN III степени представляет значительный риск прогрессирования до рака [12]. Около 80% пациентов были моложе 40 лет, более половины из них — моложе 30 лет, что согласуется с международными данными о среднем возрасте пациентов с ВПЧ-инфекцией [13, 14]. В исследовании зафиксировано раннее начало половой жизни для описанных пациентов с ВПЧ-обусловленной патологией (38,1% имели первый половой контакт в детском возрасте до достижения 18 лет), что еще раз подчеркивает необходимость скорейшего начала универсальной вакцинации подростков против папилломавирусной инфекции.

Отмеченная в исследовании частота обнаружения AB в медицинских учреждениях России была достаточно высокой, при этом наблюдаемое снижение доли выявленных случаев AB с 2010 г. (соответственно 4,6 и 3,2% для 2010–2014 и 2015–2019 гг. по сравнению с 6,2 и 6,1% для 2000–2004 и 2005–2009 гг.) согласуется с официальными статистическими данными о снижении заболеваемости AB в России за период 2011–2019 гг. [15]. Частота случаев AB в этом исследовании оказалась выше у мужчин по сравнению с женщинами (11,0 и 3,0% выявленных случаев AB соответственно). Вероятно, некоторые женщины с данной патологией обращаются за помощью в другие медицинские учреждения (например, частные клиники). Среди всех пациентов до 18 лет, включенных в исследование, AB составили 93,2% (остальные 6,8% — CIN у девочек-подростков).

Результаты этого обсервационного исследования подчеркивают, что лечение ВПЧ-ассоциированных заболеваний требует привлечения различных ресурсов и может обложить тяжелую нагрузку на систему здравоохранения.

Как клиническими исследованиями, так и на популяционном уровне неоднократно продемонстрировано, что к наиболее эффективным методам профилактики ВПЧ-инфекции и ассоциированных с ней заболеваний относится профилактическая вакцинация [16, 17]. В настоящее время доступны вакцины против типов ВПЧ, связанных с высоким риском развития рака (особенно шейки матки). Несколько российских регионов (Москва, Московская область, Екатеринбург и др.) включили вакцинацию против ВПЧ для девочек / вакцины против ВПЧ в региональные календари профилактических прививок. Тем не менее вакцинация против ВПЧ еще не включена в национальный календарь профилактических прививок. Как показывает международный опыт, введение этой вакцинации актуально не только для девочек-подростков, но и для мальчиков. В странах, включивших вакцины против ВПЧ в национальный календарь прививок, наблюдается тенденция к снижению заболеваемости связанными с ВПЧ болезнями, включая рак [13].

Ограничения исследования

При отборе как центров, так и пациентов существовала вероятность предвзятости. Из-за гетерогенности ведения документации и оказания медицинской помощи в разных округах страны, а также вследствие различий между государственными и частными клиниками существовала вероятность ошибки в выборе как центров, так и пациентов.

Для минимизации предвзятости в исследовании при отборе центров был подготовлен репрезентативный список различных клиник, оказывающих услуги в области гинекологии, репродуктивного здоровья, дерматовенерологии или урологии, и проведена дальнейшая оценка целесообразности отбора с помощью анализа данных анкеты, специально разработанной для этого исследования. В каждом центре в зависимости от его размера анализировали от 200 до 800 медицинских карт. Малое количество участвующих клиник разной специализации в федеральных округах приводит к определенным ограничениям при экстраполяции данных на целые округа.

Поскольку люди, обращающиеся за медицинской помощью по разным причинам, не являются репрезентативными для населения в целом, частота выявления ВПЧ-ассоциированных предраковых заболеваний и АБ в местах проведения исследования не может быть использована для расчета распространенности или заболеваемости такими состояниями среди всего взрослого населения. Однако в связи с отсутствием точных статистических данных о ВПЧ-ассоциированных предраковых состояниях и АБ в Российской Федерации полученная информация очень полезна для понимания тенденций развития этих заболеваний и их бремени для системы здравоохранения.

Стоит отметить, что количество рассмотренных медицинских документов за более ранние периоды (2000–2004 и 2005–2009 гг.) было заметно меньше, чем за более поздние (2010–2014 и 2015–2019 гг.), что могло повлиять на полученные результаты оценки частоты обнаружения ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Также следует с осторожностью интерпретировать полученные данные в вопросе анализа выявленных типов ВПЧ, поскольку данное исследование было обсервационным с ретроспективным сбором данных, а лабораторные оценки проводились в соответствии с рутинной клинической практикой

центров с использованием различных методов определения штамма вируса и применением разных тест-систем (направленных на конкретные штаммы вируса).

Данное исследование не включало анализ эффективности вакцинации против ВПЧ. Так как региональные программы вакцинации стартовали в стране не ранее 2007 г. главным образом среди девочек-подростков 12–13 лет и имели ограниченные масштабы (даже в регионах, где вакцинация проводилась), у представителей данных когорт вероятность быть включенными в исследование крайне мала. Кроме того, ввиду ретроспективного характера анализа получить информацию о вакцинации, которая отсутствовала в медицинской документации, было затруднительно. Сравнительный анализ регионов, проводивших и не проводивших вакцинацию, статистически значимых результатов при рассматриваемом дизайне исследования также показать не сможет.

Заключение

Данное ретроспективное исследование в целом выполнило поставленные задачи и предоставило локальные эпидемиологические данные, касающиеся ВПЧ-ассоциированных предраковых состояний и АБ среди пациентов, посещавших отделения гинекологии, репродуктивного здоровья, дерматовенерологии или урологии в Российской Федерации.

Поскольку лечение ВПЧ-ассоциированных заболеваний требует привлечения значительных медицинских ресурсов, для снижения нагрузки на систему здравоохранения России, обусловленной связанными с ВПЧ заболеваниями, важную роль играет внедрение современных методов ранней диагностики этих заболеваний в широкую практику, а также методов профилактики ВПЧ-инфекции и ассоциированных с ней заболеваний, среди которых одним из наиболее эффективных является профилактическая вакцинация против ВПЧ.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Спонсором представленного исследования было ООО «МСД Фармасьютикал» (Россия), дочерняя компания корпорации Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA. Публикация статьи осуществлена на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. Н.И. Брико — концепция и дизайн исследования, редактирование текста статьи, финальная вычитка; П.Д. Лопухов — обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование, финальная вычитка; Н.В. Зароченцева — сбор и обработка материала, редактирование текста статьи; И.И. Баранов — сбор и обработка материала, редактирование текста статьи; О.В. Качалина — сбор и обработка материала, редактирование текста статьи; О.Р. Зиганшин — сбор и обработка материала, редактирование текста статьи; А.А. Шульдяков — сбор и обработка материала, редактирование текста статьи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Выражение признательности. Выражаем благодарность всем сотрудникам клинических центров, принимавшим участие в исследовании.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021;149:778–789. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>
2. Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В., и др. Междисциплинарный подход к улучшению репродуктивного здоровья подростков и взрослого населения // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2022. — Т. 21. — № 1. — С. 103–109. [Kaprin AD, Apolikhin OI, Sivkov AV, et al. Interdisciplinary Approach to Improving the Reproductive Health of Adolescents and Adults. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(1):103–109. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-1-103-109>
3. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., и др. Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека: позиции доказательной медицины // *Обзор клинических рекомендаций. Вопросы современной педиатрии*. — 2017. — Т. 16. — № 2. — С. 107–117. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Tatchenko VK, et al. Vaccinal Prevention of the Diseases Caused by Human Papillomavirus: Evidence-Based Medicine. *Review of Clinical Guidelines. Current Pediatrics*. 2017;16(2):107–117. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v16i2.107-117>
4. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, et al. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004;324(1):17–27. doi: <https://doi.org/10.1016/j.virol.2004.03.033>
5. Bernard HU, Burk RD, Chen Z, et al. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*. 2010;401(1):70–79. doi: <https://doi.org/10.1016/j.virol.2010.02.002>
6. Coglianò V, Baan R, Straif K, et al. Carcinogenicity of human papillomaviruses. *Lancet Oncology*. 2005;6(4):204. doi: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(05\)70086-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(05)70086-3)
7. de Martel C, Georges D, Bray F, et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8(2):e180–e190. doi: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30488-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30488-7)
8. Bräutigam K, Meier S, Meneder S, et al. Distribution of HPV Subtypes in Diverse Anogenital and Oral Samples from Women and Correlation of Infections with Neoplasia of the Cervix. *Cancers (Basel)*. 2022;14(13):3136. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers14133136>
9. Fairley CK, Donovan B. What can surveillance of genital warts tell us? *Sex Health*. 2010;7(3):325–327. doi: <https://doi.org/10.1071/SH09145>
10. Брико Н.И., Лопухов П.Д., Каприн А.Д., и др. ВПЧ-ассоциированные поражения в Российской Федерации: оценка состояния проблемы // *Современная онкология*. — 2019. — Т. 21. — № 1. — С. 45–50. [Briko NI, Lopukhov PD, Kaprin AD, et al. HPV-associated lesions in the Russian Federation: assessment of the problem. *Journal of Modern Oncology*. 2019;21(1):45–50. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/18151434.2019.190199>
11. Каприн А.Д., Новикова Е.Г., Трушина О.И., и др. Скрининг рака шейки матки — нерешенные проблемы // *Исследования и практика в медицине*. — 2015. — Т. 2. — № 1. — С. 36–41. [Kaprin AD, Novikova EG, Trushina OI, et al. The cervical cancer screening — unsolved problems. *Research and Practical Medicine Journal*. 2015;2(1):36–41. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2015-2-1-36-41>
12. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2008;9(5):425–434. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70103-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70103-7)
13. Bruni L, Albero G, Serrano B, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 10 March 2023.
14. Bosch FX, Robles C, Díaz M, et al. HPV-FASTER: broadening the scope for prevention of HPV-related cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(2):119–132. doi: <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.146>
15. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Динамика заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, в различных группах взрослого населения Российской Федерации в 2011–2019 годах // *Инфекционные болезни*. — 2020. — Т. 18. — № 4. — С. 58–73. [Kubanov AA, Bogdanova EV. Dynamics of the incidence of sexually transmitted infections in different groups of the adult population in the Russian Federation in 2011–2019. *Infektsionnye bolezni (Infectious diseases)*. 2020;18(4):58–73. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2020-4-58-73>
16. Lei J, Ploner A, Miriam Elfström K, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1340–1348. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917338>
17. Machalek DA, Garland SM, Brotherton JML, et al. Very Low Prevalence of Vaccine Human Papillomavirus Types Among 18- to 35-Year-Old Australian Women 9 Years Following Implementation of Vaccination. *J Infect Dis*. 2018;217(10):1590–1600. doi: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy075>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Лопухов Платон Дмитриевич, к.м.н. [Platon D. Lopukhov, MD, PhD], адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 [address: 8 bldg 2 Trubetskaya str., 119991, Moscow, Russia]; e-mail: Lopukhov_p_d@staff.sechenov.ru, SPIN-код: 1250-6839, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0872-2214>

Брико Николай Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [Nikolay I. Briko, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: briko_n_i@staff.sechenov.ru, SPIN-код: 2992-6915, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6446-2744>

Зароченцева Нина Викторовна, д.м.н., профессор [Nina V. Zarochentseva, MD, PhD, Professor]; e-mail: ninazar11@mail.ru, SPIN-код: 4737-5826, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6155-788X>

Баранов Игорь Иванович, д.м.н., профессор [Igor I. Baranov, MD, PhD, Professor], e-mail: i_baranov@oparina4.ru, SPIN-код: 4224-0437, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9813-2823>

Качалина Ольга Владимировна, д.м.н., профессор [Olga V. Kachalina, MD, PhD, Professor], e-mail: yandr24@bk.ru, SPIN-код: 9730-3930, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6218-8614>

Зиганшин Олег Раисович, д.м.н., профессор [Oleg R. Ziganshin, MD, PhD, Professor], e-mail: ziganshin_oleg@mail.ru, SPIN-код: 5339-2533, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5857-0319>

Шульдяков Андрей Анатольевич, д.м.н., профессор [Andrey A. Shuldyakov, MD, PhD, Professor]; e-mail: shuldaykov@mail.ru, SPIN-код: 1157-7585, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3009-9262>