

## МИКРОБИОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616-006.04-022:578.827.11-078:575.083

Кузьменко Е.Т.<sup>1</sup>, Лабыгина А.В.<sup>2</sup>, Лещенко О.Я.<sup>2</sup>, Русанов Д.Н.<sup>1</sup>, Кузьменко В.В.<sup>1</sup>, Федько Л.П.<sup>1</sup>, Пак И.Н.<sup>1</sup>**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ВЫЯВЛЕНИЯ ОНКОГЕННЫХ ТИПОВ ВПЧ КАЧЕСТВЕННЫМИ И КОЛИЧЕСТВЕННЫМИ ТЕСТАМИ**<sup>1</sup>Областное государственное автономное учреждение здравоохранения «Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр», 664047, г. Иркутск; <sup>2</sup>ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН, 664003, г. Иркутск

Проведен анализ результатов скрининга ( $n = 3208$ ; сексуально активные граждане в возрасте от 18 до 59 лет) на наличие онкогенных типов вируса папилломы человека (ВПЧ) качественными (у 1530 женщин и 720 мужчин) и количественными – ПЦР в режиме реального времени (у 843 женщины и 115 мужчин) методами. ВПЧ высокого онкогенного типа выявлен соответственно у 65 и 68,4% женщин и у 48,6 и 53% мужчин. Среди 12 типов ВПЧ наиболее часто диагностирован ВПЧ 16 независимо от пола обследуемых и метода исследования. У женщин при использовании качественных тестов частота ВПЧ 16 составила 18,3% ( $n = 280$ ), при проведении количественных тестов – 14,9% ( $n = 126$ ;  $p(\chi^2) \leq 0,05$ ). При обследовании мужчин с помощью качественных тестов частота ВПЧ 16 составила 8,3% ( $n = 60$ ), при использовании количественных тестов – 12,2% ( $n = 14$ ;  $p(\chi^2) \geq 0,05$ ). При проведении качественных тестов у женщин частота выявления остальных онкогенных типов ВПЧ варьировала от 3,4 до 8,4%, у мужчин – от 1,8 до 5,9%. При проведении количественных тестов у женщин частота ВПЧ с высокой вирусной нагрузкой составила 68,4%, со средней – 2,85% ( $n = 24$ ), с низкой – 0,24% ( $n = 2$ ). При проведении количественных тестов у мужчин частота выявления онкогенных типов ВПЧ составила 53%, причем у всех определялась высокая вирусная нагрузка. У женщин большинство онкогенных типов ВПЧ (кроме 31, 39, 59) определяются значимо чаще, чем у мужчин.

Ключевые слова: ВПЧ; качественные тесты; количественные тесты ПЦР диагностики; вирусная нагрузка.

Для цитирования: Клиническая лабораторная диагностика. 2015; 60(5): 37–40.

Kuzmenko E.T.<sup>1</sup>, Labigina A.V.<sup>2</sup>, Leshenko O.Ya.<sup>2</sup>, Rusanov D.N.<sup>1</sup>, Kuzmenko V.V.<sup>1</sup>, Fedko L.P.<sup>1</sup>, Pak I.P.<sup>1</sup>

## THE COMPARATIVE ANALYSIS OF RESULTS OF DETECTION OF CARCINOGENIC TYPES OF HUMAN PAPILLOMA VIRUS BY QUALITATIVE AND QUANTITATIVE TESTS

<sup>1</sup>The Irkutsk oblast clinical consultative diagnostic center, 664047 Irkutsk, Russia; <sup>2</sup>The research center of problems of family health and human reproduction of the Siberian branch of the Russian academy of medical sciences, 664003 Irkutsk, Russia

The analysis of results of screening ( $n=3208$ ; sexually active citizen aged from 18 to 59 years) was carried out to detect oncogene types of human papilloma virus in using qualitative (1150 females and 720 males) and quantitative (polymerase chain reaction in real-time (843 females and 115 males) techniques. The human papilloma virus of high oncogene type was detected in 65% and 68.4% of females and in 48.6% and 53% of males correspondingly. Among 12 types of human papilloma virus the most frequently diagnosed was human papilloma virus 16 independently of gender of examined and technique of analysis. In females, under application of qualitative tests rate of human papilloma virus 16 made up to 18.3% ( $n=280$ ) and under application of quantitative tests rate of human papilloma virus 16 made up to 14.9% ( $n=126$ ;  $p \leq 0.05$ ). Under examination of males using qualitative tests rate of human papilloma virus 16 made up to 8.3% ( $n=60$ ) and under application of qualitative tests made up to 12.2% ( $n=14$ ;  $p \geq 0.05$ ). Under application of qualitative tests rate of detection on the rest of oncogene types of human papilloma virus varied in females from 3.4% to 8.4% and in males from 1.8% to 5.9%. Under application of qualitative tests to females rate of human papilloma virus with high viral load made up to 68.4%, with medium viral load - 2.85% ( $n=24$ ) and with low viral load - 0.24% ( $n=2$ ). Under application of quantitative tests in males rate of detection of types of human papilloma virus made up to 53% and at that in all high viral load was established. In females, the most of oncogene types of human papilloma virus (except for 31, 39, 59) are detected significantly more often than in males.

Key words: human papilloma virus; qualitative test; quantitative test; polymerase chain reaction diagnostic; viral load

Citation: Klinicheskaya Laboratornaya diagnostika. 2015; 60(5): 37–40.

**Введение.** Вирус папилломы человека (ВПЧ) относится к наиболее распространенным инфекциям, передающимся половым путем (ИППП), выявляется у 13–50% сексуально активных граждан [1–4].

Наиболее часто (до 84,3%) встречается латентное течение ВПЧ, которое характеризуется отсутствием клинических и морфологических изменений [2, 4, 5]. Так, у женщин с нормальной цитологической карти-

ной распространенность ВПЧ высокого риска составляет от 14,2% [6] до 67,8% [7]. При латентной ВПЧ-инфекции онкогенные типы ВПЧ в минимальном количестве могут находиться в неактивном состоянии в базальной мембране, а затем активироваться в условиях пониженного иммунитета [5]. Самостоятельная элиминация ВПЧ может произойти у 50–80% женщин [2, 4].

У женщин с кольпоскопическими и/или цитологическими признаками цервикальной неоплазии (CIN) распространенность ВПЧ высокого онкогенного типа (преимущественно 16 и 18) составляет от 30% [6] до 84,9%

Для корреспонденции:

Кузьменко Елена Тадзушевна, ekuzmenko@list.ru

[4, 7–10], при раке шейки матки (РШМ) – 99,7% [11]. Сочетание ВПЧ высокого и низкого онкогенного риска встречается у 12,1% женщин с папилломавирусной инфекцией [10], сочетание ВПЧ 16 и 18 – у 50% женщин с CIN [8].

Частота выявления ВПЧ зависит также от возраста женщины, дебюта половой жизни, наличия сопутствующей инфекции [6, 7, 12].

Наиболее часто (до 44,8–48%) ВПЧ выявляется у женщин в возрасте до 30 лет, в возрасте 30–50 лет – у 25,2–27,5%, старше 50 лет – у 8,0–19,6% [3, 6].

У женщин с ранним дебютом половой жизни папилломавирусная инфекция встречается в 2,3 раза чаще, чем у женщин с дебютом половой жизни после 18 лет (соответственно у 21,2 и 9,25%;  $p(\chi^2) \leq 0,05$ ) [12]. При исследовании биоценозов урогенитального тракта у женщин репродуктивного возраста установили умеренный и выраженный дисбиоз в 20,1–30,6% случаев [13]. Сочетание цервицита, обусловленного ВПЧ и ИППП, у женщин колеблется от 42,4% [12] до 61% [7], у мужчин достигает 61,87% [14]. Многие авторы отмечают низкую (около 24%) информативность цитологического метода, поскольку у женщин с CIN при ИППП ложноотрицательные результаты достигают 37% [8].

Различные варианты ИППП имеют характерную кольпоскопическую картину [4, 15], что, безусловно, помогает врачу выбрать тактику лечения [8].

Частота субклинических форм ВПЧ составляет от 15% [4] до 84,3% [16], клинически выраженные формы ВПЧ (остроконечные кондиломы) встречаются у 15,7% [4], что является поводом для проведения комплекса лечебных мероприятий.

В настоящее время не существует этиотропной терапии ВПЧ и единых международных стандартов лечения. Основным принципом борьбы с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями является использование различных методов деструкции гиперпластических/неопластических образований [1, 4, 11, 16, 17], но эти методы недостаточно эффективны. После применения деструктивных методов наблюдаются рецидивы остроконечных кондилом и кольпоскопических признаков ВПЧ у 28,6% пациентов [1, 4, 16], а рецидивы дисплазий и преинвазивного РШМ – у 15–26% [11]. Также существуют противоречивые мнения по поводу применения противовирусной и комбинированной терапии при ВПЧ и дисплазии эпителия [2, 4, 11].

Доказана причинно-следственная связь ряда идентифицированных типов ВПЧ с возникновением РШМ, поэтому использование качественных тестов на ВПЧ, наряду с цитологическим, морфологическим и кольпоскопическим методами, стало неотъемлемой частью скрининговых обследований [2, 4, 11].

Использование количественных методов для определения вирусной нагрузки позволяет определить риск наличия или развития в ближайшем будущем неоплазии [8], что представляет научный и практический интерес.

**Цель работы.** Сравнение результатов обследования женщин и мужчин на наличие онкогенных типов ВПЧ с использованием качественного и количественного метода ПЦР-диагностики.

**Материалы и методы.** ВПЧ с высоким канцерогенным риском определяли методом ПЦР на термоциклере СФХ-96. Для исследования использовали наборы реагентов «РеалБест ДНК ВПЧ ВКР генотип» и «РеалБест ДНК ВПЧ ВКР генотип количественный» производства ЗАО «Вектор Бест»; экстракцию ДНК из клинических проб проводили с помощью реактивов этой же фирмы.

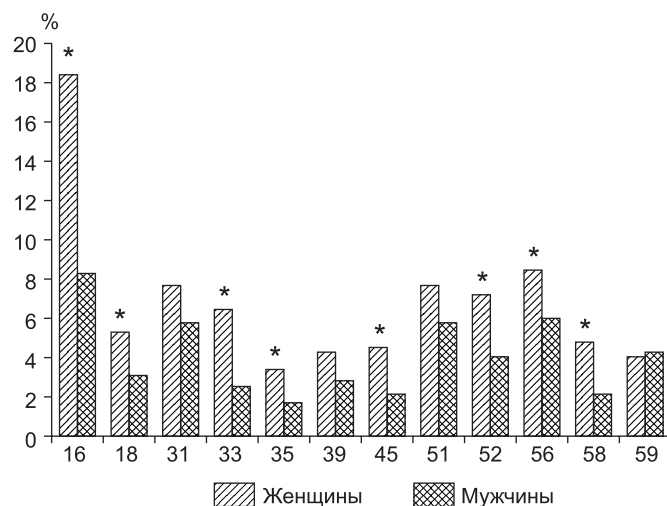


Рис. 1. Частота определения онкогенных типов ВПЧ у женщин и мужчин методом ПЦР (качественный тест).

\* – значимые отличия в зависимости от пола при  $p(\chi^2) \leq 0,05$ .

Здесь и на рис. 2, 3 на оси абсцисс указаны типы ВПЧ.

Наборы реагентов предназначены для дифференциального выявления и количественного определения ДНК 12 наиболее онкогенных типов ВПЧ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 и 59) методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией продуктов реакции в режиме реального времени.

В течение года (с 10 января 2012 г. по 10 января 2013 г.) проведен скрининг на наличие ВПЧ у 3208 человек (сексуально активные граждане в возрасте от 18 до 59 лет): с использованием качественного метода ПЦР-диагностики – у 1530 женщин и 720 мужчин, с количественным определением вирусной нагрузки – у 843 женщин и 115 мужчин.

Достоверность межгрупповых различий показателей устанавливали в соответствии с двусторонним  $Z$ -критерием для разности частот выборок с поправкой Йейтса и показателем  $\chi^2$  в малочисленных группах.

**Результаты и обсуждение.** При обследовании 2373 женщин и 835 мужчин на 12 онкогенных типов ВПЧ установлена наибольшая частота выявления ВПЧ 16, что не зависело от метода исследования [2–4; 6, 7, 9]. У женщин при использовании качественных тестов ПЦР-диагностики частота выявления ВПЧ 16 составила 18,3% ( $n = 280$ ), при проведении количественных тестов она была несколько ниже (14,9%;  $n = 126$ ;  $p(\chi^2) \leq 0,05$ ) (рис. 1).

При обследовании мужчин с помощью качественных тестов ПЦР-диагностики частота выявления ВПЧ 16 составила 8,3% ( $n = 60$ ) (см. рис. 1), при использовании количественных тестов – 12,2% ( $n = 14$ ;  $p(\chi^2) \geq 0,05$ ) (рис. 2).

При проведении качественных тестов у женщин частота выявления остальных онкогенных типов ВПЧ варьировала от 3,4 до 8,4% без статистически значимых различий: ВПЧ 18 – 5,3% ( $n = 81$ ), ВПЧ 31 – 7,65% ( $n = 117$ ), ВПЧ 33 – 6,5% ( $n = 100$ ), ВПЧ 35 – 3,4% ( $n = 52$ ), ВПЧ 39 – 4,3% ( $n = 66$ ), ВПЧ 45 – 4,6% ( $n = 70$ ), ВПЧ 51 – 7,7% ( $n = 117$ ), ВПЧ 52 – 7,2% ( $n = 110$ ), ВПЧ 56 – 8,4% ( $n = 129$ ), ВПЧ 58 – 4,8% ( $n = 74$ ), ВПЧ 59 – 4,1% ( $n = 62$ ) (см. рис. 1).

При обследовании мужчин с использованием ка-

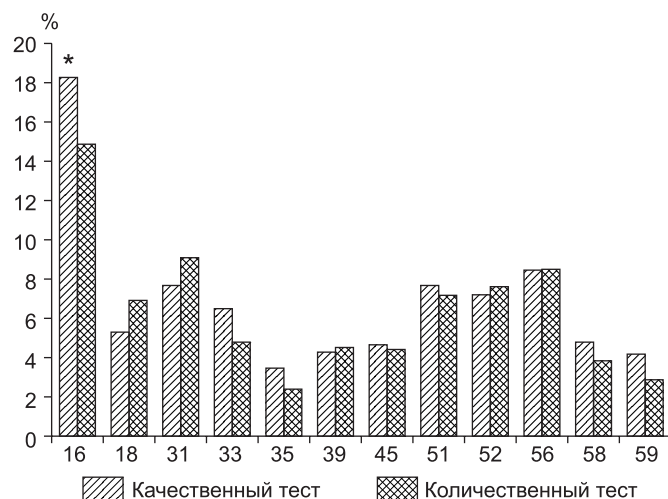


Рис. 2. Частота определения высокой вирусной нагрузки онкогенных типов ВПЧ (количественный тест) и ДНК ВПЧ (качественный тест) методом ПЦР у женщин.

\* – значимые отличия при  $p(\chi^2) \leq 0,05$ .

качественных тестов остальные онкогенные типы ВПЧ встречались с частотой от 1,8 до 5,9% без статистически значимых различий: ВПЧ 18 – 3,1% ( $n = 22$ ), ВПЧ 31 – 5,8% ( $n = 42$ ), ВПЧ 33 – 2,6% ( $n = 19$ ), ВПЧ 35 – 1,8% ( $n = 13$ ), ВПЧ 39 – 2,8% ( $n = 20$ ), ВПЧ 45 – 2,1% ( $n = 15$ ), ВПЧ 51 – 5,7% ( $n = 41$ ), ВПЧ 52 – 4,03% ( $n = 29$ ), ВПЧ 56 – 5,9% ( $n = 43$ ), ВПЧ 58 – 2,2% ( $n = 16$ ), ВПЧ 59 – 4,3% ( $n = 31$ ) (см. рис. 1).

При гендерном сравнении частоты выявления различных типов ВПЧ было установлено, что у женщин большинство онкогенных типов ВПЧ (кроме 31, 39, 59) определяются значимо чаще, чем у мужчин (см. рис. 1). Статистическая значимость различий подтверждается Z-критерием (при его величине больше 1,96) для следующих типов ДНК: ВПЧ 16 ( $Z = 6,094$ ), ВПЧ 18 ( $Z = 2,26$ ), ВПЧ 33 ( $Z = 3,75$ ), ВПЧ 35 ( $Z = 1,97$ ), ВПЧ 45 ( $Z = 2,77$ ), ВПЧ 52 ( $Z = 2,81$ ), ВПЧ 56 ( $Z = 1,962$ ), ВПЧ 58 ( $Z = 2,84$ ).

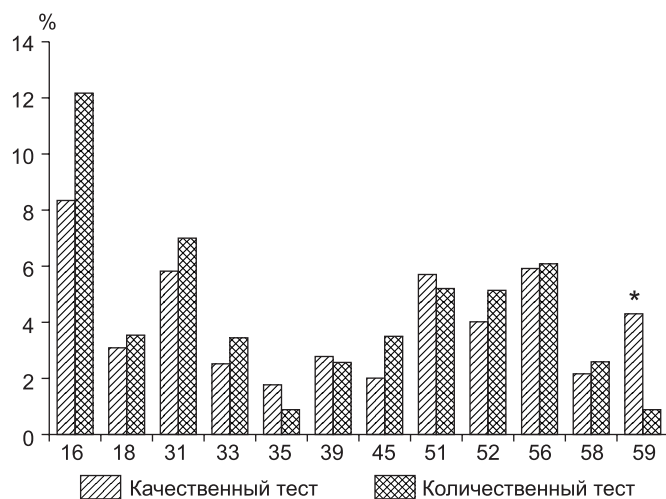


Рис. 3. Частота определения высокой вирусной нагрузки онкогенных типов ВПЧ (количественный тест) и ДНК ВПЧ (качественный тест) методом ПЦР у мужчин.

\* – значимые отличия при  $p(\chi^2) \leq 0,05$ .

При проведении количественных тестов у женщин ( $n=843$ ) частота выявления остальных онкогенных типов ВПЧ с высокой вирусной нагрузкой составила от 2,9 до 9,0% без статистически значимых различий как между типами ВПЧ, так и при использовании двух методов исследования (см. рис. 2).

Средняя вирусная нагрузка определялась у 2,85% ( $n = 24$ ) от числа обследованных женщин: ВПЧ 16 – у 5 (0,6%), ВПЧ 52 – у 4 (0,5%), ВПЧ 33 и 56 – по 3 случая (0,4%), ВПЧ 18, 45 – по 2 случая (0,2%), ВПЧ 31, 35, 39, 51, 59 – по 1 (0,1%). Низкая вирусная нагрузка определялась лишь в 0,24% ( $n = 2$ ) случаев (см. рис. 2).

При проведении количественного анализа у 115 мужчин высокая вирусная нагрузка обнаружена у 53% ( $n = 61$ ). Достоверных различий при выявлении ВПЧ у мужчин с помощью количественных и качественных тестов не обнаружено, кроме ВПЧ 59 ( $\chi^2 = 4,92$  при критическом значении 3,84) (рис. 3).

Таким образом, проведение количественного анализа показало наличие преимущественно высокой и средней вирусной нагрузки (97–100%) при инфекции ВПЧ. Исследования Е.Б. Рудаковой и О.Ю. Цыганковой [8] показали наличие как клинически значимой (в 4,8–19%), так и низкой (в 4,8–9,5%) вирусной нагрузки у женщин с CIN I–III, что расценивалось авторами как наличие минимальной инфекции, не требующей специфической терапии.

В нашем исследовании наличие высокой вирусной нагрузки обнаружено также у женщин и мужчин без клинических признаков инфекции ВПЧ с нормальной цитологической картиной.

**Заключение.** В результате обследования качественными и количественными методами ПЦР-диагностики ВПЧ высокого онкогенного типа выявлены соответственно у 65 и 68,4% женщин, у 48,6 и 53% мужчин. Из 12 типов ВПЧ наиболее часто выявлялся ВПЧ 16 независимо от пола обследуемых и метода исследования. Достоверно чаще обнаруживался ВПЧ 16 у женщин при использовании качественных тестов ПЦР-диагностики (18,3%) по сравнению с количественными (14,9%;  $Z = 2,01$ ). По другим типам ВПЧ значимых различий не обнаружено. У мужчин достоверно реже, чем у женщин, определяются 8 из 12 онкогенных типов ВПЧ.

Проведение количественного анализа показало наличие преимущественно клинически значимой вирусной нагрузки (97–100%) при инфекции ВПЧ, что свидетельствует о риске развития неоплазии [8] и требует динамического наблюдения, цитологического, кольпоскопического и морфологического контроля [2, 4, 8], а также применения специфической терапии [2, 4, 11, 16, 17].

Качественные или количественные тесты для определения онкогенных типов ВПЧ могут быть включены в первичный скрининг пациентов наряду с цитологическим исследованием. Проведение тестов с определением вирусной нагрузки онкогенных типов ВПЧ имеет особую ценность при динамическом наблюдении за пациентами с ВПЧ, что требует дальнейшего исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Russomano F., Reis A., Camargo M.J., Dutra M.V.P., Fonseca S.C., Anderson J. Efficacy in treatment of subclinical cervical HPV infections without intraepithelial neoplasia: systematic review. *Sao Paulo Med. J.* 2000; 118 (4): 109–15. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-31802000000400007>
2. Прилепская В.Н., Костава М.Н. Возможности терапии папилломавирусной инфекции. *Русский Медицинский Журнал.* 2009; 17 (1): 16–9.

3. Dunne E.F., Unger E.R., Sternberg M., McQuillan G., Swan D.C., Patel S.S. et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *J. A. M. A.* 2007; 297: 813–9.
4. Сverdlova E.C., Dianova T.V., Kamenshchikova N.V. Вирусные заболевания шейки матки. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2011; 6: 135–7.
5. Мынбаев О.А., Елисеева М.Ю., Доорбар Дж., Манухин И.Б. Эпидемиология, молекулярная биология, патофизиология и принципы иммунотерапии папилломавирусной инфекции. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2009; 8 (3): 69–79.
6. Гончаревская З.Л., Н.П. Лапочкина, П.И. Некрасов, Л.А. Бадалова, Л.А. Теребнева, С.И. Роговская. Современные методы скрининга рака шейки матки и ВПЧ-тест: клинико-экономическая эффективность. *Доктор. Ру*. 2014; 1 (5): 11–6.
7. Мальцева Л.И., Фаррахова Л.Н., Ахметзянова А.В., Нигматуллина Н.А. Оценка ВПЧ-ассоциированного хронического цервицита, как фактора риска развития рака шейки матки. *Практическая медицина*. 2012; 6: 73–6.
8. Рудакова Е.Б., Цыганкова О.Ю. Использование цитологического метода, качественного и количественного определения вируса папилломы человека в прогнозировании рака шейки матки. *Уральский медицинский журнал*. 2008; 2(42): 16–20.
9. Кузьменко Е.Т., Лабьгина А.В., Русанов Д.Н., Кузьменко В.В. Опыт определения ДНК ВПЧ онкогенного риска. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН*. 2010; 6 (76), ч. 2: 40–2.
10. Лабьгина А.В., Кузьменко Е.Т. Частота и структура инфицирования ВПЧ онкогенного риска у женщин репродуктивного возраста с признаками цервикальной неоплазии. В сборнике: *Шейка матки и вульвовагинальные болезни. Тезисы междисциплинарного форума*. Москва. 2012: 50–2.
11. Григорьева И.Н., Кедрова А.Г., Глазкова О.А., Кузнецов В.В., Грицай А.Н. Противовирусное лечение в комплексной терапии эпителиальных дисплазий и преинвазивного рака шейки матки. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2007; 3: 54–7.
12. Лещенко О.Я., Лабьгина А.В. Характеристика состояния шейки матки у женщин с различным дебютом половой жизни, страдающих бесплодием. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН*. 2007; 1 (53): 149.
13. Андосова Л.Д., Контрорщикова К.Н., Качалина О.В., Белов А.В., Гонова Е.С., Куделькина С.Ю. Характеристика биоценозов урогенитального тракта у женщин репродуктивного возраста. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013; 1: 51–3.
14. Зикеева А.А., Бибичева Т.В., Силина Л.В. Клинико-лабораторные характеристики ВПЧ-инфекции в сочетании с урогенитальным трихомониазом. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2011; 3: 60–4.
15. Кулинич С.И., Сverdlova E.C. Роль кольпоскопии в дифференциальной диагностике инфекционных заболеваний шейки матки. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2009; 2: 48–51.
16. Camargo C.L.A., Junior W.B., Fagundes L.J., Romiti R. A prospective, open, comparative study of 5% potassium hydroxide solution versus cryotherapy in the treatment of genital warts in men. *An. Bras. Dermatol.* 89 (2). Rio de Janeiro; 2014: 365–81.
17. Fox P.A., Tung M.Y. Human papillomavirus: burden of illness and treatment cost considerations. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2005; 6 (6): 365–81.
18. Russkiy Meditsinskiy Zhurnal. 2009; 17 (1): 16–9. (in Russian)
19. Dunne E.F., Unger E.R., Sternberg M., McQuillan G., Swan D.C., Patel S.S. et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *J. A. M. A.* 2007; 297: 813–9.
20. Sverdlova E.S., Dianova T.V., Kamenshchikova N.V. Viral diseases of the neck of uterus. *Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk)*. 2011; 6: 135–7. (in Russian)
21. Mynbaev O.A., Eliseyeva M.Yu., Doorbar J., Manukhin I.B. The epidemiology, molecular biology, pathophysiology and principles of immunotherapy of papillomavirus infection. *Questions of gynecology, obstetrics and perinatology. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2009; 8 (3): 69–79. (in Russian)
22. Goncharevskaya Z.L., Lapochkina N.P., Nekrasov P.I., Badalova L.A., Terebnyova L.A., Rogovskaya S.I. Clinical and Economic Effectiveness of HPV Test and Current Screening Methods for Cervical Cancer. *Doctor. Ru*. 2014; 1 (5): 11–6. (in Russian)
23. Maltseva L.I., Farrakhova L.N., Akhmetzyanova A.V., Nigmatullina N.A. Evaluation of HPV – associated chronic cervicitis as a risk factor for cervical cancer. *Practical meditsina [Prakticheskaya meditsina]*. 2012; 6: 73–6. (in Russian)
24. Rudakova E.B., Tsygankova O. Yu. Using cytological method, qualitative and quantitative determination of human papillomavirus in predicting cervical cancer. *Ural Medical Journal (Ural'skiy meditsinskiy zhurnal)*. 2008; 2 (42): 16–20. (in Russian)
25. Kuzmenko E.T., Labygina A.V., Rusanov D.N., Kuzmenko V.V. Practice of DNA identification of HPV oncogenic risk. *Bulletin of the Eastern – Siberian Scientific Center SB RAMC [Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra SO RAMN]*. 2010; 6 (76), Part 2: 40–2. (in Russian)
26. Labygina A.V., Kuzmenko E.T. The frequency and structure of oncogenic risk of HPV infection in women of reproductive age with signs of cervical neoplasia. In: *Abstracts interdisciplinary forum «Cervix and vulvovaginal disease»*. Moscow. [Sheyka matki i vul'vovaginal'nye bolezni. Tezisy mezhdistsiplinarnogo foruma]. Moscow; 2012: 50–2. (in Russian)
27. Grigorieva I.N., Kedrova A.G., Glazkova O.A., Kuznetsov V.V., Gritsay A.N. Antiviral treatment in adjuvant therapy of epithelial dysplasia and pre-invasive cervical cancer. *Tumors of the female reproductive system [Opukholi zhenskoy reproductivnoy sistemy]*. 2007; 3: 54–7. (in Russian)
28. Leshchenko O.Ya., Labygina A.V. Characteristic of uterus cervix in infertile women with different sexual debuts. (Kharakteristika sostoyaniya sheyki matki u zhenshchin s razlichnym debyutom polovoy zhizni, stradayushchikh besplodiem). *Bulletin of the Eastern – Siberian Scientific Center SB RAMC [Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra SO RAMN]*. 2007; 1 (53): 149. (in Russian)
29. Andosova L.D., Kontorschikova K.N., Katchalina O.V., Belov A.V., Gonova Ye. S., Kudelkina S.Yu. The characteristic of biocenosis of urogenital tract in women. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2013. 1: 51–3. (in Russian)
30. Zikeeva A.A., Bibicheva T.V., Silina L.V. Clinical and Laboratory characteristics of HPV-infection in combination with urogenital trichomoniasis. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik «Chelovek i ego zdorov'e»*. 2011; 3: 60–4. (in Russian)
31. Kulnich S.I., Sverdlova E.S. The role of colposcopy in differential diagnosis of uterus cervix infection disease. *Dal'nevostochny meditsinskii zhurnal*. 2009; 2: 48–51. (in Russian)
32. Camargo C.L.A., Junior W.B., Fagundes L.J., Romiti R. A prospective, open, comparative study of 5% potassium hydroxide solution versus cryotherapy in the treatment of genital warts in men. *An. Bras. Dermatol.* 89 (2). Rio de Janeiro. 2014: 365–81.
33. Fox P.A., Tung M.Y. Human papillomavirus: burden of illness and treatment cost considerations. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2005; 6 (6): 365–81.

## REFERENCES

Получила 15.08.14  
Received 15.08.14