

Л. ЖУБАТОВА

РГП «Научно-исследовательский центр «Гарыш-Экология» НКА РК, г. Алматы,  
РК (050000 г. Алматы, ул. Наурызбай батыра, 108), e-mail: infracos-kaz@mail.ru.

### ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ ЖЕНСКИХ ГЕНИТАЛИЙ: ОТДЕЛЬНЫЕ ГРАНИ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*Обзор литературы включает вопросы эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики папилломавирусной инфекции женских гениталий.*

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, папиллома, рак шейки матки.

В последнее десятилетие в ряд приоритетных медико-социальных проблем вошла папилломавирусная инфекция (Human papillomavirus infection (HPV) в связи с резким ростом заболеваемости, значительной контагиозностью, полиорганностью вызываемой патологии и высоким онкогенным потенциалом возбудителя [14].

Эпидемиология. Оценить распространенность папилломавирусной инфекции (ПВИ) очень трудно, так как фиксируется лишь частота клинических проявлений, а не истинные масштабы инфицированности. Весьма тревожным является тот факт, что наибольшая частота ВПЧ-инфекции отмечается в возрастной группе до 25 лет, т.е. среди молодых женщин репродуктивного возраста, которые при невыраженной клинической картине вагинального кондиломатоза являются резервуаром инфекции и представляют опасность для половых партнеров и будущего ребенка [7]. В мировом масштабе число инфицированных за последнее десятилетие увеличилось более чем в 10 раз и составило около 630 млн человек [3, 38]. До 82% женщин считаются инфицированными уже через два года после сексуального дебюта, при этом, даже имея одного полового партнера, около 20% женщин заражены [45]. Согласно данным Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC), к 50 годам жизни папилломавирусом заражены как минимум 80% женщин [37]. В Европе ВПЧ выявляется у 60–80% сексуально активных молодых женщин до 30 лет [21, 36, 43]. До 20 млн американских граждан болеют генитальными бородавками, причем, ВПЧ встречается в 3 раза чаще, чем генитальный герпес, и не реже, чем гонорея [8]. Распространенность ВПЧ-инфекции в различных странах мира колеблется от 14,0 до 39,2% из 100 обследованных [10, 12, 22, 25, 39, 41, 42, 46].

Всемирная организация здравоохранения сообщает, что ежегодно в мире вирусы папилломы человека вызывают до 500 000 новых случаев рака шейки матки и ежегодно около 240000 женщин умирают от цервикального рака.

Вирус папилломы человека (ВПЧ). С учетом тропизма ВПЧ подразделяют на мукотропные и дермотропные. В настоящее время известно уже более 100 типов папилломавирусов, обнаруженных у человека, причем, 34 из них являются аногенитальными, т.е. способны инфицировать слизистую половых органов. Установлено, что злокачественное перерождение тканей наиболее часто ассоциируется с ВПЧ 16,18,31,33,45 - они обозначены как вирусы высокого, а ВПЧ 6, 11, 42, 43, 44- низкого онкогенного риска [13].

Рак шейки матки - первый вирусиндуцированный солидный рак, обнаруженный у человека [44]. В образцах тканей РШМ, полученных из 22 стран мира, ВПЧ выявляется в 99,7% случаев [12, 15, 50]. Практически доказана ведущая роль онкогенных типов вируса папилломы человека (ВПЧ) в этиопатогенезе рака шейки матки (РШМ) и других злокачественных новообразований аногенитальной области [18, 28]. Более 70% случаев РШМ связаны с хронической папилломавирусной инфекцией (ПВИ), обусловленной ВПЧ 16 и 18 типов [24]. ДНК ВПЧ выявлена в 80% случаев интраэпителиальной неоплазии вульвы и влагалища [51]. ВПЧ низкого онкологического риска (6 и 11 типы) имеют основное значение в развитии кондиломатоза наружных половых органов [9, 24, 49].

Пути передачи ВПЧ. Вирусы папилломы человека относятся к антропонозным возбудителям - передача их возможна только от человека к человеку. Вирус сохраняет жизнеспособность в воде (бассейне, бане), а также передается при половых контактах. Пик инфицирования ВПЧ во всем мире приходится на возраст от 17 до 25 лет, затем распространенность инфекции снижается и вновь повышается в возрасте 35–44 или 45–54 лет. Вероятно, это отражает возрастающую социальную тенденцию разводов и новых партнерских отношений, формирующихся в старшем возрасте [11]. Доказана вертикальная передача вируса, что подтверждают сообщения об обнаружении ВПЧ у детей, рожденных от матерей-носителей ВПЧ [16].

Факторы риска развития папилломавирусной инфекции.

В числу факторов, способствующих развитию папилломавирусной инфекции, относят: неблагополучный социально-экономический статус; молодой возраст; сексуальное поведение (раннее начало половой жизни, частая смена партнеров, игнорирование использования барьерной контрацепции); наличие партнеров, имевших контакты с женщиной-носителем ВПЧ, болеющей раком шейки матки; заболевания, передаваемые половым путем (хламидиоз, гонорея, герпес, трихомоноз, молочница, и др.); нарушение нормальной микрофлоры влагалища; беременность [19, 35]; внутренние факторы (авитаминоз, снижение иммунитета, стрессы, курение) [6, 19, 40, 47, 48].

Среди факторов, способствующих инфицированию ВПЧ и прогрессированию инфекционного процесса, ряд авторов [3] выделяет курение Сингапурскими учеными (Sun-Kuie and Kae-Jack Tay, 2005) было показано, что каждая сигарета, выкуренная мужем в присутствии жены, повышает риск развития РШМ у нее на 4,6%. Выкуривание партнером 22 сигарет в день практически в 2 раза увеличивает риск заболевания женщины РШМ [25].

Клинические проявления ВПЧ. В большинстве случаев ВПЧ инфекция не манифестирует, оставаясь бессимптомной [24]. Под влиянием различных факторов происходит активация вируса, его усиленное размножение и болезнь переходит в стадию клинических проявлений. Течение ВПЧ-инфекции достаточно вариабельно: она способна спонтанно регрессировать, персистировать, рецидивировать и прогрессировать с развитием CIN [27].

Формы ВПЧ-ассоциированной патологии: экзофитные (клинически выраженные) и эндофитные (субклинические, или «плоские») поражения различных участков эпителия вульвы, влагалища и шейки матки (а также окружающих кожных покровов и слизистых оболочек, включая анус), - сегодня рассматривают как возможные проявления активности ВПЧ [25].

Экзофитные формы (генитальные, или венерические бородавки) включают в себя разнообразные по внешнему виду и размеру остроконечные, опухолеподобные и папуловидные образования.

Эндофитные формы (или субклиническая ПВИ) представляют собой различные морфологические изменения плоского эпителия без наружных разрастаний, иногда с расположением в криптах под слоем эпителия.

Цервикальные интраэпителиальные неоплазии - микроинвазивную карциному шейки матки также считают следствием инфицирования ВПЧ [33]. Наличие ВПЧ повышает риск развития рака шейки матки в среднем в 300 раз.

К латентной ПВИ относят бессимптомное ВПЧ-носительство без каких-либо клинических симптомов, выявляемое с помощью молекулярно-биологических методов.

Структура ВПЧ-ассоциированной патологии, согласно данным литературы, в 16,9 % случаев представлена плоскими и остроконечными кондиломами, в 28,2 % - различными изменениями метастатического или плоского эпителия шейки матки при наличии единичных клеток с койлоцитозом, в 16,9 % - цервикальными интраэпителиальными неоплазиями в сочетании с плоской кондиломой, в 27,4 % -

цервикальными интраэпителиальными неоплазиями разной степени тяжести без койлоцитов, в 10,4 % наблюдений - раком шейки матки [24].

Методы диагностики. При обследовании пациентки важно не только уточнить характер и глубину папилломавирусного поражения тканей, но и выявить факторы риска инфекции и их устранить, а также диагностировать сопутствующую патологию, усугубляющую течение ПВИ. Поэтому обследование женщин с ПВИ осуществляют комплексно и поэтапно, с включением на первом этапе осмотра полового партнера, выявлением других инфекций и дисбиоза влагалища и при необходимости их предварительного лечения.

В диагностике ВПЧ-ассоциированных заболеваний применяют различные методы, как-то: клинично-визуальный; кольпоскопический; цитологический; гистологический; иммуноцитохимические для обнаружения капсидного антигена ВПЧ; электронно-микроскопические для нахождения зрелых вирионов в клетках; компьютерную резонансную томографию; ультразвуковое исследование (УЗИ); и др. [1, 5, 17].

Клинично-визуальный метод является наиболее простым в диагностике ВПЧ-инфекции гениталий. С помощью рутинного осмотра вульвы, промежности, перианальной области, шейки матки и влагалища с использованием теста с раствором Люголя и 3-5 % уксусной кислотой выявляется большинство клинических и субклинических форм инфекции. Однако визуальный метод не позволяет судить о характере и прогнозе течения патологического процесса [2].

Кольпоскопия представляет собой высокоинформативный и недорогой метод диагностики заболеваний шейки матки. Тест с уксусной кислотой (Acetic Acid Test) в настоящее время является наиболее широко применяемым методом исследования для диагностики папилломавирусной инфекции шейки матки. Для более детального осмотра сосудистой сети применяются различные фильтры [26]. В связи с большим разнообразием проявлений субклинической инфекции специфического комплекса кольпоскопических признаков нет. Достоинством кольпоскопии, несмотря на ее неспецифичность, является возможность выявления различных типов эпителия, оценки размеров и качества патологических образований, состояния сосудистого рисунка, качества шеечных желез и проведения прицельной биопсии с наиболее атипично измененных участков [26].

При даже не вызывающей сомнения клинике ВПЧ-инфекцию необходимо подтверждать лабораторно [11].

Основным методом диагностики до настоящего времени является цитологический. Согласно данным литературы [24], наиболее специфичны для ВПЧ-инфекции койлоциты. Вторая по специфичности клетка при ВПЧ-инфекции - дискератоцит. Обнаружение койлоцитов, трансэпителиальной лимфоцитарной инфильтрации и базально-клеточной гиперплазии в биоптате считается подтверждением ПВИ гениталий [11].

Длительный опыт использования цитологического метода в России, Беларуси и ряде других стран мира показал, что он не лишен ряда существенных недостатков: сложность исполнения, отсутствие стандартизации и высокие требования к квалификации врача-цитолога. Результатом этого становится низкая воспроизводимость (11 - 80 %) и низкая чувствительность метода (40—60 %) [32].

Гистологический метод диагностики ВПЧ-инфекции мог бы служить золотым стандартом диагностики вируса папилломы человека, однако высокая стоимость, невозможность частого проведения, не всегда точный прицельный забор материала ограничивают его использование [30].

Латентную форму ВПЧ-инфекции без каких-либо клинических проявлений ВПЧ-носительства выявляют с помощью молекулярно-биологических методов (полимеразная цепная реакция - ПЦР и система гибридной ловушки - ВПЧ Digene-Тест). Молекулярно-биологические методы являются базовыми для диагностики всех форм ПВИ. Применение этих тестов позволяет определить более чем 70 различных типов ВПЧ, типировать по степени онкогенности

В комплексе с цитологическим исследованием, определение инфекции с использованием ВПЧ Digene-теста достигает 95% обнаружения CIN -1 и CIN-2- это "золотой стандарт" в диагностике ВПЧ. Для проведения исследования ВПЧ Digene-Тест возможно использовать различный материал: соскоб эпителиальных клеток, полученный из цервикального канала, влагалища, уретры; предметное стекло с имеющимся материалом для цитологического исследования; ткани, полученные в результате биопсии.

В нашей стране наиболее популярной является ПЦР – малоинвазивный амплификационный и высокочувствительный метод детекции. Материалом для исследования служат соскоб клеток слизистых оболочек генитального тракта. При этом клеточный материал необходимо получить без слизи и, желательнее, без крови.

Вместе с тем, большинство современных методов, включая молекулярно-биологические, являются качественными и не способны дать количественную оценку степени и глубины происходящих процессов [13].

Согласно недавним работам, папилломавирусная инфекция обладает дозозависимым эффектом – при высокой концентрации ДНК ВПЧ в материале риск развития неоплазии и опухоли более высокий. В связи с этим важное значение для прогноза течения ВПЧ-инфекции имеет определение вирусной нагрузки [34].

Еще один современный метод диагностики ВПЧ – иммуноферментный анализ белков Е6 и Е7 – продуктов вирусных генов [34], т.е. маркеров, свидетельствующих о начавшемся процессе малигнизации эпителиальных клеток. Однако в настоящее время он слишком трудоемок для клинических лабораторий [20].

Результаты изучения активности теломеразы у больных с различными формами цервикально - интраэпителиальных дисплазий позволяют рекомендовать этот тест в качестве маркера предопухолевых и опухолевых процессов шейки матки.

Методы лечения. Тактика ведения ВПЧ-инфицированных женщин становится все более щадящей и наблюдательной, а возраст 30 лет условно расценивается как пограничный, когда элиминация вируса происходит уже реже, а малигнизация – чаще [25].

В соответствии с руководством «Клинические рекомендации. Дерматовенерология» под ред. А. А. Кубановой (2010) и Европейским руководством по лечению ИППП терапия проявлений ВПЧ-инфекции должна удовлетворять следующим требованиям: деструкция, предупреждение развития осложнений, уменьшение числа рецидивов, улучшение качества жизни пациентов.

Удаление измененных вирусом папилломы человека клеток можно проводить любым известным хирургическим способом (криодеструкция, лазерокоагуляция, диатермокоагуляция или ампутация шейки матки). Как показала практика и многочисленные исследования, использование деструкции в качестве монотерапии сопровождается рецидивами и иногда резкой манифестацией процесса. Определены требования и базовые методики, которым должна соответствовать оптимальная комбинированная схема лечения [29]:

- этиотропная, противовирусная терапия – ВПЧ;
- иммуномодуляторы, в частности препараты интерферонов, индукторы образования эндогенных интерферонов [4, 33]; для локальной иммунотерапии применяют интраэпителиальное и интракандиальное введение интерферона, кремы, гели для наружного использования.
- комплексная терапия, направленная на элиминацию сопутствующей условно-патогенной микрофлоры, дрожжеподобных грибов и других микроорганизмов (хламидии, вирусы);
- восстановление биоценоза влагалища,
- малотравматичные методы деструкции, включая различные виды химических коагулянтов, цитостатиков (подофиллин, подофиллотоксин и 5-фторурациловая мазь), СО<sub>2</sub>-лазерную вапоризацию, сопровождающуюся минимальным некрозом тканей с последующим быстрым заживлением ран (перед процедурой обязательна биопсия), метод радиоволновой хирургии с использованием

аппарата «Сургитрон», не нарушающий архитектоники цервикального канала с удержанием в нем цервикальной слизи, сохранением тем самым ее барьерной функции;

- предупреждение рецидива, в том числе за счет укрепления неспецифической противовирусной терапии витаминами В6, С, Е, назначения десенсибилизирующих средств, адаптогенов (настойка китайского лимонника).

Профилактика. На сегодня в мире разработано две вакцины для предупреждения инфицирования наиболее опасными вирусами ВПЧ. Одна из них, вакцина Гардасил, в настоящее время зарегистрирована более чем в 60 странах мира и не только рекомендована для прививания в частном порядке, но и включена с 2007 года в календари прививок многих стран, например США, Австрии, Германии и Франции. Другой вакцинный препарат против ВПЧ проходит стадии регистрации [31].

В Республике Казахстан для реализации программы профилактики онкологических заболеваний на 2012-2016 годы будет внедряться вакцинация против папилломавирусной инфекции (ПВИ) девочек в возрасте 11-12 лет.

Заключение. Проблема ВПЧ-инфекции в гинекологии еще далека от своего решения, и многие вопросы составляют предмет проводимых в настоящее время исследований. Сложность проблемы проистекает, главным образом, из-за значительной распространенности инфекции, появления новых генотипов ВПЧ и существенных различий в их злокачественной потенции, изменений напряженности противовирусного иммунитета организма, который, в конечном счете, определяет стабильность излечения или время наступления рецидива [31].

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Баткаев Э.А., Кицак В.Я., Корсунская И.М., Липова Е.В. Вирусные заболевания кожи и слизистых: Учеб. Пособие. М., 2001.
- 2 Бауэр Г. Цветной атлас по кольпоскопии: Пер. с нем. / Под ред. С.И. Роговской. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. С. 287.
- 3 Башмакова М.А., Савичева А.М. Папилломавирусная инфекция: Пособие для врачей. М.: Медицина, 2003. С. 8–10.
- 4 Вишневский А.С., Сафронникова Н.Р. Дискуссионные вопросы лечения папилломавирусной инфекции шейки матки// Практическая онкология.- 2002.- Т. 3, № 3.- С. 166-172.
- 5 Диагностика проявления папилломавирусной инфекции/ <http://www.hpvinfos.ru/papillomavirus/diagnosis.html>.
- 6 Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / М.: Мед. информ. агентство, 2003. С. 113–127.
- 7 Евстигнеева Н.П. Папилломавирусная инфекция урогенитального тракта женщин: эпидемиология, факторы персистенции, оптимизация ранней диагностики и профилактики онкогенеза// Автореф....докт.дисс.- М., 2007.- 45 с.
- 8 Ермоленко Д.К., Исаков В.А. Опыт применения иммуномодулирующего препарата галавит при противорецидивной терапии папилломавирусной инфекции аногенитальной области// Иммунология и аллергология.- 2003.- Том 4, № 2.- С. 155.
- 9 Жебрун А. Б., Лялина Л. В., Бичурин М. А. и др. Проблемы контроля инфекционных заболеваний. СПб.: Русь, 2003.- С. 137-141.
- 10 Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Кутуева Ф.Р., Ермоленко Е.И., Москвин И.И. Использование циклоферона в терапии папилломавирусной инфекции/Рекомендации для врачей.- СПб-Великий Новгород, 2007.- 64 с.
- 11 Касихина Е. И. Папилломавирусная инфекция сегодня: клиническое разнообразие, лечение и профилактика // Мед. журнал. Лечащий врач.
- 12 Катквичене Е. В. Клинико-эпидемиологические особенности папилломавирусной инфекции у пациентов дерматовенерологического профиля и система надзора за этой инфекцией / Автореф....канд.дисс. – СПб,2009. - 25 с.
- 13 Катханова О.А. Клинико-эпидемиологические аспекты папилломавирусной инфекции: этиология, патогенез, клиника, диагностика/ Автореф...канд.дисс.- М, 2003.- 32 с.
- 14 Киселев В.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. М.: Димитрейд График Групп®, 2004. - С. 17–22.
- 15 Киселев В.И., Киселев О.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. М.: Медицина, 2003.- 42 с.
- 16 Клиническая патология беременности и новорожденного / Под ред. М.Н. Кочи, Г.Л. Гилберта, Дж.Б. Брауна (пер. англ.). М.: Медицина, 1996. - 314 с.
- 17 Козаченко В.П. Диагностика и лечение эпителиальных дисплазий и преинвазивной карциномы шейки матки // Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы: Клинические лекции / Под ред. проф. В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс, 2-е изд. 2000. С. 139–152.
- 18 Кубанов, А. А. Современные подходы к лечению папилломавирусной инфекции кожи и слизистых оболочек / А. А. Кубанов // Вестн. дерматологии и венерологии. — 2005. — № 4. — С. 8-11.
- 19 Марченко Л.А. Генитальный герпес. Новые клинические аспекты. Проблемы репродукции.- 2001.- Т. 4.- С. 29-33.
- 20 Молочков В.А., Киселев В.И., Рудых И.В. Папилломавирусная инфекция. Клиника, диагностика, лечение: Пособие для врачей. М.: Русский врач. 2004. - 35 с.
- 21 Молчанов Д. Вирус папилломы человека и рак шейки матки: уникальная взаимосвязь и вызов современной медицине / Д. Молчанов // Здоровье Украины. – 2007.– №1.– С.3.
- 22 Новиков А.И., Кононов А.В., Ваганова И.Г. Инфекции, передаваемые половым путем, и экзоцервикс. М.: Медицина, 2002. С. 34–59.
- 23 Новиков А.И., Кононов А.В., Ваганова И.Г., Инфекции, передаваемые половым путем, и экзоцервикс. М.: Медицина, 2002. - С. 80–82.
- 24 Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. М.: Изд. группа «ГЭОТАР – Медиа», 2005. - С. 15–17.
- 25 Роговская С. И., Прилепская В. Н. Папилломавирусная инфекция у женщин: клинические особенности (в помощь практикующему врачу)/ Издательство «Медиа Сфера», © 2005
- 26 Русакевич П.С. Заболевания шейки матки: симптоматика, диагностика, лечение, профилактика: Справочное пособие. Минск: Вышэйш. шк., 2000. 76 с.
- 27 Семенов Д.М. Клинико-патогенетические аспекты папилломавирусной инфекции в акушерско-гинекологической практике: Сб. научн. тр. ВГМУ. Витебск, 2004.
- 28 Тихомиров, А. Л., Сарсания С. И. Комплексное лечение смешанных генитальных инфекций // Гинекология. 2004. - № 6. - С. 289-292.
- 29 Файзуллина Е.В. Папилломавирусная инфекция: современная точка зрения на проблему// Практическая медицина.- 2009.- Т.5 (37), октябрь.
- 30 Фоляк Е.В., Соколова Т.М., Макаров К.Ю., Якимова А.В., Мухамедшина В.Р., Усова А.В. Папилломавирусная инфекция урогенитального тракта женщин (эпидемиология, клинико-патогенетические особенности, методы диагностики, лечение, профилактика)/ Информационно-методическое пособие.- Новосибирск: Вектор-Бест, 2010.- 88 с.

- 31 Харит С.М. Профилактика папилломавирусной инфекции// Практика педиатра. Вакцинопрофилактика. – 2008, май./ <http://medi.ru/doc/j01080517.htm> ~ Профилактика папилломавирусной инфекции (MEDI.RU)</a>
- 32 Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки матки и тела матки. С.-Пб.: SOTIS, 2000. С. 82–100.
- 33 Чернышова А.Л., Коломиец Л.А. Возможности лечения HPV– ассоциированного предрака и рака шейки матки препаратом «Гроприносин»// Copyright “РМЖ (Русский Медицинский Журнал)” 2006-2013. Разработка сайта – Interlabs
- 34 Яковец А. Папилломавирусная инфекция: проблемы диагностики. Здоров’я України.- 2008.- 13-14.- С. 52-53.
- 35 Altekruze S.F., Lacey J.V Jr., Brinton L.A. Comparison of human papillomavirus genotypes, sexual and reproductive risk factors of cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma: Northeastern United States // Am. J. Obstet. Gynecol.- 2003, Mar..- Vol.188 (3).- P. 657– 663.
- 36 Castellsague X, Munoz N. Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis–role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking// J. Natl. Cancer Inst. Monogr.– 2003.–№31.–P. 20–28.
- 37 Centers for Disease Control and Prevention. Genital HPV Infection – CDC Fact Sheet. Centers for Disease Control and Prevention, 2004.
- 38 Chernenko V. Deletion mapping using quatitative real–time PCR identifies two distinct 3p21.3 regions affected in most cervical carcinomas / V.Chernenko, N.Mazurenko et al. // Oncogene.–2003.– 22.– P.2984–2992.
- 39 Chow V.T. Cancer and viruses // Ann Acad Med Singapore. 1993. Mar.; 22 (2):163–9.
- 40 Franco E., Duarte-Franco E., Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and role of human papillomavirus infection // GMA .- 2001.- Vol. 164.- P. 1017–1025.
- 41 Hildesheim A., Wang S.S. Host and viral genetics and risk of cervical cancer: a review // Virus. Res. 2002. Nov.; 89 (2):229–40.
- 42 Madeleine M.M., Daling J.R., Schwartz S.M. Human papillomavirus and longterm oral contraceptive use increase the risk of adenocarcinoma in situ of the cervix // Cancer. Epidemiol. Biomarkers Prev. 2001. Mar.; 10 (3):171–7.
- 43 Munoz N., Bosch F., Sanjos S. Et al. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer // N. Engl. J. Med. .–2003.–Vol. 6, №348.–P. 518–527.
- 44 Riethmuller D., Schaal J.P., Mouglin C. Epidemiology and natural history of genital infection by human papillomavirus. Gynecol Obstet Fertil. 2002; 30 (2): 139-146.
- 45 Smith J.S., Lindsay L., Hoots B. Et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cancer and high–grade cervical lesions: A meta–analysis update // Int J Cancer.– 2007.–№ 121.–P. 621–632.
- 46 Steller M.A., Schiller J.T. Human papillomavirus immunology and vaccine prospects // J. Natl. Cancer. Inst. Monogr. 1996.; (21):145– 8.
- 47 Tindle T. W. Immune evasion in human papillomavirus–associated cervical cancer // Nature Rev. –2002.–Vol. 2. –P. 1–7.
- 48 Vernon S.D., Holmes K.K., Reeves W.C. Human papillomavirus infection and associated disease in persons infected with human immunodeficiency virus // Clin. Infect. Dis. 1995. - 21 Suppl 1.- P. 121–124.
- 49 Waggoner, S. E. Cervical cancer / S. E. Waggoner // Lancet. - 2003. - Vol. 361.-P. 2217-2225.
- 50 Walboomers J.M.M., Jacobs M. V., Manos M.M. et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide// J. Pathol. – 1999.-Vol. 189.-P. 12-19.
- 51 Winer, R.L. Genital human papillomavirus infaction: incidence and risk factors in a cohort of female university students / R.L. Winer, S-K Lee, J.P. Hughes, D.E. Adam, N.B. Kiviat, L.A. Koutsky. // Am J Epidemiol. 2003. - № 157. p. 218-226.

#### Л. ЖҰБАТОВА

ӘЙЕЛДЕРДІҢ ЖЫНЫС ОРҒАНДАРЫНЫҢ ПАПИЛЛОМАВИРУСТЫҚ ИНФЕКЦИЯСЫ: МӘСЕЛЕНІҢ ЖЕКЕЛЕГЕН ҚЫРЛАРЫ  
(әдебиетке шолу)

**Түйін :** Әйелдердің жыныс органдарының папилломавирустық инфекциясы туралы әдебиетке шолуда эпидемиология, диагностикалау, емдеу және алдын-алу мәселелері қамтылған.

**Түйінді сөздер:** адам папилломасының вирусы, папиллома, жатыр мойыншығының қатерлі ісігі.

#### L. ZHUBATOVA

PAPILLOMAVIRUSNY INFECTION OF WOMAN GENITALIA: SEPARATE VERGES OF PROBLEM  
(review of literature)

**Resume:** The review of literature on a papillomavirusny infection of female genitals includes questions of epidemiology, diagnostics, treatment and prevention.

**Keywords:** virus of papilloma of the person, papilloma, cervical cancer.