

Генотипическое разнообразие, распространенность и эпидемиологическая оценка различных вариантов коинфекции вируса папилломы человека у пациентов дерматовенерологического профиля

Е. В. Касаткин^{1,2}, Л. В. Лялина^{1,3}

¹ ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора, Санкт-Петербург

² СПб ГБУЗ «Кожно-венерологический диспансер № 8», Санкт-Петербург

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Введение. Вирус папилломы человека (ВПЧ) ежегодно становится причиной более 600000 случаев заболевания и 350000 смертей от рака шейки матки (РШМ). Профилактическая вакцинация против ВПЧ и скрининг являются наиболее действенными методами снижения заболеваемости и смертности от РШМ. В условиях высоких показателей охвата иммунизацией существует вероятность изменения структуры циркулирующих среди населения типов ВПЧ и увеличения риска снижения эффекта от программ вакцинации. Изучение генотипического разнообразия, распространенности коинфекций и взаимодействия генотипов ВПЧ в различных популяциях является комплексной задачей для определения онкогенного потенциала патогена, оценки эффективности вакцинопрофилактики.

Цель исследования. Изучение генотипического разнообразия, распространенности высокоонкогенных типов вируса папилломы человека и эпидемиологическая оценка вариантов коинфекции у пациентов группы риска по инфекциям, передаваемым половым путем.

Материалы и методы. В 2005–2024 гг. обследовано 9056 пациентов, в том числе 1269 женщин, не имеющих жалоб и клинических проявлений заболевания, 751 больной с инфекциями, передаваемым половым путем (ИППП). Проводили обследование на ИППП и определение 12 генотипов ВПЧ. Методы исследования: ПЦР, клинический, эпидемиологический, методы статистики.

Результаты и обсуждение. Распространенность ВПЧ среди пациентов дерматовенерологического профиля составила 28,4%. Наиболее распространенными типами ВПЧ у больных группы риска по ИППП являются как вакцинные (ВПЧ 16), так и невакцинные (ВПЧ 31, 33, 35, 45, 56, 58) генотипы вируса, что важно учитывать при разработке программ скрининга и профилактики. Выявлена распространенность коинфекций ВПЧ и ИППП в 74,7% случаев, в том числе 74,9% при микoureapлазмозах. Множественная ВПЧ-инфекция обнаружена в 15% случаев, при этом наиболее частые сочетания ВПЧ ВКР включали генотипы 16, 31, 33, 35 и 56. На основе статистического анализа предполагается наличие конкурирующего взаимодействия некоторых пар генотипов ВПЧ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вирус папилломы человека, инфекции, передаваемые половым путем, распространенность, генотипическое разнообразие, множественная инфекция.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Genotypic diversity, prevalence and epidemiological assessment of various variants of human papillomavirus coinfection in patients with dermatovenereological profile

E. V. Kasatkin^{1,2}, L. V. Lyalina^{1,3}

¹ St. Petersburg Pasteur Institute, Saint Petersburg, Russia

² Skin and venereological dispensary No. 8, Saint Petersburg, Russia

³ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Introduction. Human papillomavirus (HPV) causes over 600,000 cases and 350,000 deaths from cervical cancer (CC) annually. Preventive HPV vaccination and screening are the most effective methods for reducing cervical cancer incidence and mortality. With high immunization coverage, there is a potential for changes in the pattern of HPV types circulating in the population, increasing the risk of reduced effectiveness of vaccination programs. Studying genotypic diversity, the prevalence of coinfections, and the interactions of HPV genotypes in different populations is a complex task for determining the oncogenic potential of the pathogen and assessing the effectiveness of vaccination.

Study objective. To study the genotypic diversity and prevalence of highly oncogenic HPV types and to conduct an epidemiological assessment of coinfection patterns in patients at risk for sexually transmitted infections (STIs).

Materials and methods. From 2005 to 2024, 9,056 patients were examined, including 1,269 women without complaints or clinical manifestations of disease and 751 patients with STIs. They were tested for STIs and identified 12 HPV genotypes. Research methods included PCR, clinical, epidemiological, and statistical methods.

Results and discussion. The prevalence of HPV among patients with dermatovenereological profile was 28.4%. The most common HPV types in patients at risk for STIs are both vaccine-relevant (HPV 16) and non-vaccine-relevant (HPV 31, 33, 35, 45, 56, 58) genotypes of the virus, which is important to consider when developing screening and prevention programs. The prevalence of HPV and STI coinfections was revealed in 74.7% of cases, including 74.9% in mycoureaplasmosis. Multiple HPV infection was detected in 15% of cases, while the most frequent combinations of HPV VCR included genotypes 16, 31, 33, 35 and 56. Based on statistical analysis, competitive interactions are suggested between certain pairs of HPV genotypes.

KEYWORDS: human papillomavirus, sexually transmitted infections, prevalence, genotypic diversity, multiple infections.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflicts of interest.

Введение

Высокая распространенность злокачественных новообразований (ЗНО) является значительным бременем для общества в странах с любым уровнем экономического развития. Причинами увеличения распространенности рака являются рост и старение населения, усиление влияния поведенческих факторов риска, изменение репродуктивных моделей, обусловленных урбанизацией и экономическим развитием. Одним из значимых факторов риска, связанных с основными причинами смерти от ЗНО являются инфекции, играющие значительную роль в возникновении рака печени, желудка и рака шейки матки (РШМ) [1]. Значительную часть случаев ЗНО и смертей от них можно было бы предотвратить путем широкого применения эффективных профилактических мер, таких как борьба против табака, вакцинация и использование тестов на раннюю диагностику [2]. Вирус папилломы человека (ВПЧ) ежегодно становится причиной более 600000 случаев заболевания и 350000 смертей от РШМ [1]. Для формирования РШМ недостаточно только инфицирование ВПЧ. Важнейшими кофакторами канцерогенеза при ВПЧ являются поведенческие, средовые факторы риска и другие инфекции, передаваемые половым путем (ИППП). Коинфекции ВПЧ и других, не связанных с ВПЧ ИППП, способствуют длительной персистенции вирусов, потенцируют диспластические и неопластические поражения шейки матки [3–5]. Бессимптомные недиагностируемые коинфекции *ИППП* и ВПЧ представляет собой резервуар новых генотипов ВПЧ с потенциальным онкогенным риском, а также являются фактором риска инфицирования другими ИППП [6, 7]. Клиническая и вирусологическая роль множественных инфекций ВПЧ до сих пор неясна и остается спорной. Недостаточно изученными являются вопросы взаимодействия неонкогенных ВПЧ и ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР), распространения ВПЧ ВКР среди больных аногенитальными бородавками [7, 8]. Доля РШМ, ассоциированного с ВПЧ 16 и 18 типов составляет по данным многих авторов, около 70% во всем мире. Относительная значимость других типов ВПЧ ВКР имеет различия в зависимости от географического региона [9–12]. В некоторых исследованиях сообщается, что множественные ВПЧ инфекции связаны с более высоким риском РШМ, оппонировавшие исследователи предполагают, что присутствие нескольких генотипов одновременно не влияет на течение инфекции и утверждают, что наличие множественных инфекций ВПЧ связано только с ранними стадиями поражений шейки матки, подчеркивая при этом отсутствие синергического действия различных типов ВПЧ в канцерогенезе [13–15].

Профилактическая вакцинация против ВПЧ является наиболее действенным методом снижения заболеваемости и смертности от заболеваний, связанных с ВПЧ, а впоследствии, возможно, устранения РШМ и ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Следует учесть, что вакцина может предотвратить только инфекцию и поражения, связанные с целевыми типами вакцины, а существующие вакцины нацелены не на все типы ВПЧ ВКР. В странах с высоким охватом программами вакцинации против ВПЧ (Швеция, Норвегия, Финляндия, Великобритания) в последние годы

возобновилась тенденция к росту заболеваемости РШМ в период после вакцинации, особенно среди женщин старшего возраста 25–40 лет [16–18]. Возможно, указанные негативные тенденции связаны с феноменом замещения экологических ниш ВПЧ из невакцинных типов вируса. Эти изменения наблюдались как у вакцинированных, так и у невакцинированных женщин в одной и той же исследуемой популяции. В свете этих наблюдений не совсем ясно, каковы будут последствия смены типа ВПЧ, связанного с вакцинацией, особенно у невакцинированных женщин старшего возраста [19]. Исследованиями последних лет обсуждается риск замены в популяции вакцинных типов ВПЧ невакцинными, увеличением частоты инфицирования невакцинными типами из-за элиминации вакцинных типов ВПЧ с риском последующего снижения эффекта от программ иммунизации [20, 21]. Эти опасения могут быть вполне обоснованы, учитывая данные более ранних исследований замены типа патогена, например, после вакцинации против пневмококковой инфекции [22]. Ожидается, что в ближайшие годы охват вакцинацией против ВПЧ в РФ значительно увеличится благодаря внедрению национальных программ, поэтому крайне важно изучить возможность замены типов ВПЧ для комплексной оценки влияния иммунизации против ВПЧ на бремя РШМ и, таким образом, обеспечить научную основу для разработки стратегий профилактики и контроля РШМ. Наилучшим способом оценки эффекта замены типа ВПЧ является сравнение уровня инфицирования невакцинными типами вируса у вакцинированного и невакцинированного населения или сравнение результатов генотипирования у пациентов в период до и после вакцинации путем долгосрочного наблюдения. Это трудновыполнимая задача, так как вакцинация против ВПЧ на национальном уровне внедряется долго, охват иммунизацией против ВПЧ в РФ остается невысоким, поэтому провести прямые наблюдения замены типа ВПЧ после вакцинации не представляется возможным. Изучая конкурентное взаимодействие различных генотипов ВПЧ можно оценить потенциал замены, связанной с вакцинацией, что уже было показано в нескольких исследованиях, например преимущество ВПЧ 33 типа перед другими высокоонкогенными типами ВПЧ среди невакцинированного населения [23, 24]. В недавних исследованиях авторы предположили возможность конкуренции между некоторыми типами ВПЧ среди невакцинированной популяции [25, 26]. Изучение распространенности и генотипического разнообразия ВПЧ в различных популяциях является комплексной задачей не только для оценки онкогенного потенциала ВПЧ, но и для оценки эффекта и рисков программ по вакцинации. Исследование характера множественной инфекции ВПЧ имеет важное значение для оценки конкуренции между типами ВПЧ во время естественной инфекции до проведения вакцинопрофилактики [27].

Цель исследования

Изучение генотипического разнообразия, распространенности высокоонкогенных типов вируса папилломы человека и эпидемиологическая оценка вариантов коинфекции у пациентов группы риска по инфекциям, передаваемым половым путем.

Материалы и методы

Контингент обследуемых. Из числа лиц, обратившихся в СПб ГБУЗ «КВД № 8» в 2005–2024 гг. за медицинской помощью по поводу ИППП, по поводу заболевания полового партнера или с профилактической целью обследовано 9056 пациентов (4950 мужчин и 5375 женщин) в возрасте 14–69 лет. Группу сравнения составили пациенты, не имеющие жалоб и клинических проявлений заболевания, обратившиеся для прохождения ежегодного обязательного медицинского освидетельствования в связи с профессиональной деятельностью, из них обследовано 1269 женщин в возрасте 26–65 лет. Из числа больных с бактериальными, паразитарными и вирусными ИППП обследован 751 пациент (236 мужчин и 515 женщин) с определением 12 генотипов ВПЧ. Выявление ИППП (*Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Herpesvirus II type*, *Cytomegalovirus*), качественное определение ВПЧ (генотипы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52 и генотипы 55, 56, 58, 59, 68, 73, 83) проводили с использованием реагентов для ПЦР «GenPak® DNA PCR test» (ООО «НПФ «Генлаб», Москва), определение 12 генотипов ВПЧ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 42, 45, 51, 52, 56, 58 типы) проводили с использованием реагентов для ПЦР «Мультиген» (ООО «НПФ «Генлаб», Москва) в условиях клинико-диагностической лаборатории СПб ГБУЗ «КВД № 8». Выявляли наличие ВПЧ в соскобе из цервикального канала и/или уретры, полученного с использованием одноразового урогенитального зонда или цитощетки. В исследовании включались только невакцинированные против ВПЧ пациенты.

Полученные результаты анализировали с использованием методов ретроспективного эпидемиологического анализа, клинического и статистического методов. Для обработки

данных, их визуализации использовали «Microsoft® Office® Excel 2007». Использовали непараметрический анализ на основе рангов, проводили расчет доверительных интервалов (ДИ) методом Уилсона. Для анализа ассоциаций между двумя бинарными переменными использовали статистические инструменты расчета отношения шансов (OR), для учета множественных сравнений применяли поправку на вероятность ложного обнаружения Бенджамини-Хохберга. Для оценки достоверности различий показателей использовали расчет критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона и точного критерия Фишера с критическим значением достоверности для уровня значимости не более $p < 0,05$. Положительный результат только по одному генотипу ВПЧ (среди всех целевых для набора) определялся как единичная инфекция ВПЧ, а по более чем одному генотипу – как множественная инфекция.

Полученные результаты

При обследовании пациентов, обратившихся для обследования по поводу ИППП ($n=9056$) выявлено 28,4% (95% ДИ 27,45–29,31) ВПЧ-позитивных, из них 26,8% (95% ДИ 25,55–28,02) мужчин и 30,3% (95% ДИ 28,89–31,7) женщин, $p < 0,05$. При анализе частоты выявления ВПЧ в различных возрастных группах больных выяснено, что максимальная распространенность ВПЧ наблюдалась у мужчин в возрастной группе 20–29 лет (36,4% (95% ДИ 34,33–38,47)), различия в распространенности у мужчин и женщин в вышеуказанной возрастной группе статистически незначимы ($p > 0,05$). У женщин наибольшая распространенность ВПЧ обнаружена в возрастной группе 40–49 лет (45,6% (95% ДИ 39,98–51,29)), различия в возрастной категории 40–49 лет у мужчин и женщин достоверны ($p < 0,05$). В группе сравнения ($n=1269$) выявлено 56 ВПЧ-позитивных пациенток (4,4% (95% ДИ 3,28–5,54)) (табл. 1).

У пациентов из группы больных ($n=751$) были обнаружены следующие ИППП: другие уточненные заболевания, передающиеся половым путем, обусловленные *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Mycoplasma hominis* и *Mycoplasma genitalium* (A63.8, микоураплазмозы, $n=350$), у 115 мужчин и 235 женщин, аногенитальная герпетическая вирусная инфекция (A60, $n=29$) у 17 мужчин и 12 женщин, цитомегаловирусная болезнь неуточненная (B25.9, $n=14$) у 4 мужчин и 10 женщин, урогенитальный трихомониаз (A59.0, $n=29$) у 11 мужчин и 18 женщин, хламидийная инфекция нижних отделов мочеполового тракта (A56.1, $n=61$) у 19 мужчин и 42 женщин, аногенитальные (венерические) бородавки (A63.0, $n=232$) у 71 мужчины и 161 женщины. Проводили обследование с определением 12 генотипов ВПЧ. Всего обследовали 236 мужчин (31,4% (95% ДИ 28,1–34,74)) и 515 женщин (68,6% (95% ДИ 65,26–71,9)). Из числа обследо-

Таблица 1
Половозрастная характеристика ВПЧ-позитивных пациентов

Группа больных	Всего больных		Выявлено ВПЧ-позитивных	
	возрастная группа, лет	n	n	% (95% ДИ 95% CI)
Мужчины, обратившиеся в КВД по поводу ИППП, $n=4950$ Men who applied for STIs	0-14	41	0	0 (0 - 8,57)
	15-17	244	22	9,0 (5,42 - 12,61)
	18-19	464	61	13,2 (10,07 - 16,22)
	20-29	2074	755	36,4 (34,33 - 38,47)
	30-39	1337	320	23,9 (21,65 - 26,22)
	40 и старше	790	168	21,3 (18,41 - 24,12)
Женщины, обратившиеся в КВД по поводу ИППП, $n=4106$ Women who applied for STIs	0-14	101	4	4,0 (0,16 - 7,76)
	15-17	588	141	24,0 (20,53 - 27,43)
	18-19	704	116	16,5 (13,74 - 19,22)
	20-29	1708	629	36,8 (34,54 - 39,11)
	30-39	707	218	30,8 (27,43 - 34,24)
	40 и старше	298	136	45,6 (39,98 - 51,29)
Женщины, не имеющие жалоб и клинических проявлений заболевания, обратившиеся для профилактического медицинского осмотра, $n=1269$ Healthy women who applied for a preventive medical examination	20-29	387	21	5,4 (3,17 - 7,68)
	30-39	450	21	4,7 (2,72 - 6,62)
	40 и старше	432	14	3,2 (1,57 - 4,91)

ванных пациентов у 606 (80,7% (95% ДИ 77,87–83,52)) выявлены ВПЧ ВКР, в том числе у 192 мужчин (81,4% (95% ДИ 76,39–86,32)) и 414 женщин (80,4% (95% ДИ 76,96–83,82)). У 145 больных (19,3 (95% ДИ 16,48–22,13)), в том числе у 44 мужчин (18,6% (95% ДИ 13,68–23,61)) и 101 женщины (19,6% (95% ДИ 16,18–23,04)) ВПЧ ВКР не были выявлены, присутствовали только ИППП и/или клинические проявления ВПЧ инфекции, обусловленной 6, 11 типами вируса (аногенитальные (венерические) бородавки). У 217 человек (28,9% (95% ДИ 25,65–32,14)), в том числе у 67 мужчин (28,4% (95% ДИ 22,64–34,14)) и 150 женщин (29,1% (95% ДИ 25,2–33,05)) отсутствовали клинические проявления ИППП, были обнаружены ВПЧ ВКР одного или нескольких генотипов одновременно. Сочетанная инфекция ИППП и ВПЧ ВКР обнаружена у 389 человек (51,8% (95% ДИ 48,22–55,37)), в том числе у 125 мужчин (53% (95% ДИ 46,6–59,33)) и 264 женщины (51,3% (95% ДИ 46,95–55,58)).

В исследуемой группе наиболее распространенными генотипами ВПЧ оказались 16 и 31 типы, которые обнаружили у 150 (24,8% (95% ДИ 21,32–28,19)) и 141 (23,3% (95% ДИ 19,9–26,63)) больных соответственно. ВПЧ 16 и 31 типов встречались с сопоставимой частотой и в 1,9 раз чаще, чем ВПЧ 33, 35 и 56 типов ($p < 0,05$), а также почти в 5 раз чаще, чем ВПЧ 18, 39, 45, 51, 55 и 58 типов ($p < 0,05$). ВПЧ 33 типа выявлялся чаще у женщин (52 случая, 12,6% (95% ДИ 9,37–15,75)), чем у мужчин – 16 случаев (8,3% (95% ДИ 4,42–12,24)), ВПЧ 45 и 39 типов определялись чаще у мужчин – 16 случаев (8,3% (95% ДИ 4,42–12,24)) и 15 случаев (7,8% (95% ДИ 4,02–11,61)) соответственно, чем у женщин – 21 случай (5,1% (95% ДИ 2,96–7,19)) и 16 случаев (3,9% (95% ДИ 2,01–5,72)) соответственно. ВПЧ 58 типа выявлялся чаще у женщин – 30 случаев (7,3% (95% ДИ 4,75–9,74)), реже у мужчин – 13 случаев (6,8% (95% ДИ 3,22–10,32)), но достоверных различий в распространенности генотипов у мужчин и женщин не обнаружено, ($p = 0,88$) (рис. 1).

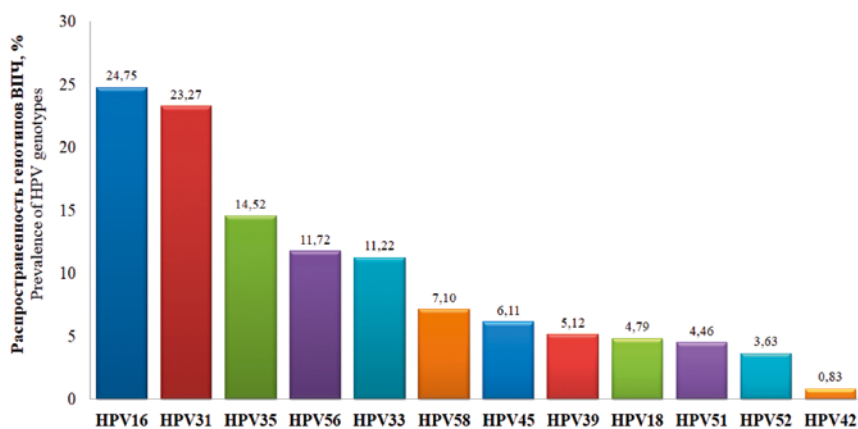


Рисунок 1. Распространенность 12 генотипов ВПЧ у больных ИППП

У ВПЧ-положительных больных исследуемой группы ($n = 606$) анализировали случаи коинфекции генотипов ВПЧ и ИППП из всего изучаемого репертуара инфекций. ВПЧ 18 типа сочетался с ИППП наиболее часто, в 27 случаях (93,1% (95% ДИ 78,04–98,09)), причем у мужчин – во всех 9 случаях выявления этого генотипа ВПЧ (100% (95% ДИ 70,08–100)), у женщин – на третьей ранговой позиции – в 20 случаях (90% (95% ДИ 69,9–97,21), $p > 0,05$). На втором ранговом месте по частоте коинфекции с ИППП выявлен ВПЧ 35 типа, сочетающийся с ИППП у 77 больных (87,5% (95% ДИ 78,99–92,87)), одинаково часто у мужчин (87,5% (95% ДИ 69–95,66)) и у женщин (87,5% (95% ДИ 77,23–93,53)) ($p > 0,05$). Несколько реже, с частотой 78–84% обнаружено сочетание с ИППП ВПЧ 45, 33, 31 и 16 типов (83,8% (95% ДИ 68,86–92,35), 82,4% (95% ДИ 71,64–89,61), 78,0% (95% ДИ 70,49–84,06) и 78% (95% ДИ 70,72–83,88) соответственно), без достоверных различий у мужчин и женщин ($p = 0,7$). С частотой 74–78% ассоциации ВПЧ и ИППП обнаружены при выявлении ВПЧ 39 и 51 типов (77,4% (95% ДИ 60,19–88,61) и 74,1% (95% ДИ 55,32–86,83) соответственно), различий между мужчинами и женщинами не выявлено ($p > 0,05$). Менее часто, в 55–68%, и, соответственно, 9–11 ранговые места, заняли сочетания с ИППП ВПЧ 56, 52 и 58 типов (67,6% (95% ДИ 56,06–77,34), 63,6% (95% ДИ 42,95–80,27) и 55,8% (95% ДИ 41,11–69,57) соответственно), различия

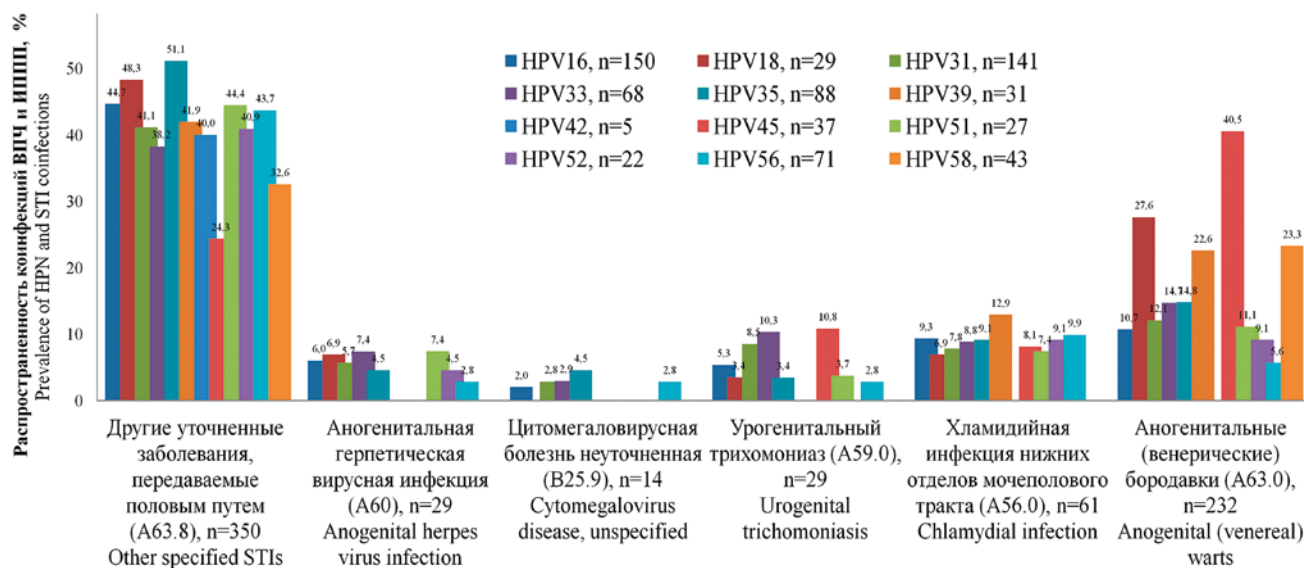


Рисунок 2. Распространенность коинфекций генотипов ВПЧ и ИППП

у мужчин и женщин незначимы ($p=0,7$). ВПЧ 42 типа выявлялся одновременно с ИППП реже всех других генотипов ВПЧ, определяемых в данном исследовании, в 2 случаях (40% (95% ДИ 11,76–76,93)) (рис. 2).

Изучали распространенность ВПЧ ВКР у лиц с обнаруженными ИППП. Сочетания ВПЧ и ИППП выявлены у 389 человек (51,8% (95% ДИ 48,22–55,35)), в том числе у 125 мужчин (53,0% (95% ДИ 46,6–59,24)) и 264 женщин (51,3% (95% ДИ 46,95–55,55)). У больных с аногенитальным герпесом коинфекции с ВПЧ обнаружены в 28 из 29 случаев, распространенность сочетанной инфекции составила 96,6% (95% ДИ 82,82–99,39) и достоверно отличалась от показателя при микoureаплазмазах (262 случая, 74,9% (95% ДИ 70,06–79,12), $p=0,012$) и аногенитальных бородавках (87 случаев, 37,5% (95% ДИ 31,52–43,89), $p<0,001$). Частота выявления коинфекций ВПЧ ВКР с аногенитальными бородавками была достоверно ниже показателей при хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта (47 случаев, 77,05% (95% ДИ 65,09–85,81), $p<0,001$), урогенитальном трихомонозае (24 случая, 82,76% (95% ДИ 69,01–96,51), $p<0,001$), цитомегаловирусной инфекции (11 случаев (78,6% (95% ДИ 52,41–92,43), $p<0,001$), микoureаплзмазах ($p<0,001$). Распространенность коинфекций ВПЧ с аногенитальными бородавками оказалась в 2,2 раза ниже, чем распространенность коинфекций ВПЧ со всеми другими ИППП ($p<0,001$).

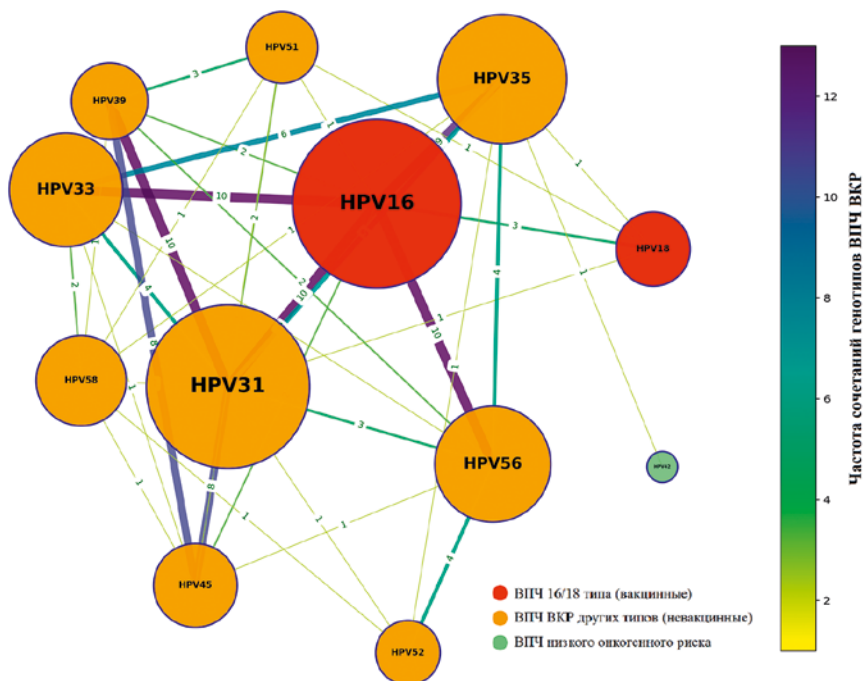
Анализировали случаи множественной ВПЧ инфекции (инфекционный индекс, ИИ). У 518 больных (85,5% (95% ДИ 82,45–88,06)), в том числе у 162 мужчин (84,4% (95% ДИ 79,24–89,51)) и 356 женщин (85,99% (95% ДИ 82,65–89,33)) выявлены ВПЧ только одного типа. Множественная ВПЧ инфекция выявлена у 88 пациентов (14,5%

(95% ДИ 11,72–17,33)), в том числе у 30 мужчин (15,6% (95% ДИ 10,49–20,76)) и 58 женщин (14,0% (95% ДИ 10,67–17,35)). ИИ 2 обнаружен у 70 пациентов (11,6% (95% ДИ 9,01–14,1)), в том числе у 22 мужчин (11,5% (95% ДИ 6,95–15,96)) и 48 женщин (11,6% (95% ДИ 8,51–14,68)), ИИ 3 выявлен у 18 пациентов (3,0% (95% ДИ 1,62–4,32)), в том числе у 8 мужчин (4,2% (95% ДИ 1,34–6,99)) и 10 женщин (2,4% (95% ДИ 0,94–3,89)). Более трех генотипов ВПЧ не выявлено ни у одного больного. Различия в распространенности множественной ВПЧ инфекции у мужчин и женщин достоверно не различались ($p=0,5$).

Анализировали случаи множественной инфекции у больных с коинфекцией ИППП и ВПЧ ($n=389$). У 328 больных (63,3% (95% ДИ 59,17–67,47)) от числа больных с одним выявленным типом ВПЧ ($n=518$), в том числе у 109 мужчин (67,3% (95% ДИ 60,06–74,51)) и у 219 женщин (61,5% (95% ДИ 56,46–66,57)), выявлена коинфекция ВПЧ одного генотипа и ИППП. Множественная ВПЧ инфекция в сочетании с ИППП обнаружена у 61 пациента (69,3% (95% ДИ 59,68–78,95)) от числа больных с множественной ВПЧ инфекцией ($n=88$), в том числе у 16 мужчин (53,33% (95% ДИ 35,48–71,19)) и 45 женщин (77,59% (95% ДИ 66,85–88,32)). ИИ 2 в сочетании с ИППП обнаружен у 47 пациентов (67,1% (95% ДИ 56,14–78,15)), в том числе у 11 мужчин (50,0% (95% ДИ 29,11–70,89)) и 36 женщин (75,0% (95% ДИ 62,75–87,25)). ИИ 3 в сочетании с ИППП выявлен у 14 пациентов (77,8% (95% ДИ 58,57–96,98)) от числа больных с тремя генотипами ВПЧ одновременно ($n=18$), в том числе у 5 мужчин (62,5% (95% ДИ 28,95–96,05)) и 9 женщин (90,0% (95% ДИ 71,41–100)). Более 3 генотипов ВПЧ в сочетании с ИППП не обнаружено ни у одного больного.

Различия в распространенности сочетаний ИППП и множественной ВПЧ инфекции у мужчин и женщин незначимы ($p>0,05$).

Анализировали частоту вовлеченности генотипов ВПЧ в коинфекции. Общая доля значимых коинфекций типов ВПЧ составила 16,7%. ВПЧ 16 и 31 типа образовывали по 5 статистически значимых парных ассоциаций с другими типами ВПЧ, что составило 45,5% от всех коинфекций, достоверно чаще, чем ассоциации, образованные ВПЧ других типов ($p=0,01$). Большинство других типов ВПЧ, таких как ВПЧ 33, 35, 56, 45, 58 типов, образовывали значимые пары в 18,2% случаев, что статистически не отличалось от среднего значения ($p>0,05$). ВПЧ 52 и 39 типа образовывали по 1 паре (9,1% от возможных сочетаний), что являлось ниже общего показателя, но также не являлось статистически значимым отклонением от среднего ($p>0,05$). ВПЧ 18, 42 и 51 типов не образовали ни одной статистически значимой коинфекции с другими типами ВПЧ (рис. 3).



Размер узла пропорционален количеству выявленных случаев, толщина ребер пропорциональна числу коинфекций
 The size of the node is proportional to the number of detected cases, the thickness of the ribs is proportional to the number of co-infections

Рисунок 3. Генотипический пейзаж у больных с множественной ВПЧ инфекцией.

Проводили анализ ассоциаций типов ВПЧ у больных с ИИ более 1 для выявления потенциальной конкуренции между ними. Частоту обнаруженных сочетаний пар типов ВПЧ сравнивали с ожидаемыми значениями, предсказанными статистической моделью. В случае, если частота одновременного обнаружения пары типов ВПЧ превышала расчетные показатели, такая ассоциация считалась положительной, если частота одновременного обнаружения пары типов ВПЧ оказывалась ниже расчетной случайной величины, такая ассоциация признавалась отрицательной. Для статистической оценки случайности ассоциаций пар уникальных генотипов ВПЧ были рассчитаны отношения шансов (OR) и их 95 % доверительные интервалы. В соответствии с дизайном исследования проанализировано 66 сочетаний пар генотипов ВПЧ, из них выявлено 13 положительных и 53 отрицательных ассоциаций, из которых 33 классифицировались как сильные, 7 – ассоциации умеренной силы, 11 – слабые. После применения поправки для учета множественных сравнений выявлено 11 статистически значимых ассоциаций, 1 положительная и 10 отрицательных. Наиболее частые сочетания ВПЧ ВКР включали генотипы 16, 31, 33, 35 и 56. Положительная ассоциация, свидетельствующая о частоте сочетания, превышающей случайную величину, была выявлена для пары ВПЧ 39 и 45 типов – 8 случаев (OR 7,36 (95 % ДИ 3,1–17,49), $p=0,00184$). Десять пар ассоциаций генотипов ВПЧ были классифицированы как сильные отрицательные, с частотой сочетания, встречающейся значительно реже расчетных значений, предсказанных статистической моделью: HPV 16 и 31 типов – 10 случаев (OR 0,22 (95 % ДИ 0,11–0,41), $p=0,00001$), ВПЧ 16 и 35 типов – 9 случаев (OR 0,36 (95 % ДИ 0,18–0,74), $p=0,019$), ВПЧ 16 и 45 типов – 2 случая (OR 0,23 (95 % ДИ 0,06–0,83), $p=0,045$), ВПЧ 16 и 52 типов – 0 случаев (OR 0,07 (95 % ДИ 0–1,18), $p=0,045$), ВПЧ 16 и 58 типов – 0 случаев (OR 0,04 (95 % ДИ 0–0,58), $p=0,0005$), ВПЧ 31 и 33 типов – 4 случая (OR 0,23 (95 % ДИ 0,09–0,61), $p=0,0044$), ВПЧ 31 и 35 типов – 5 случаев (OR 0,21 (95 % ДИ 0,09–0,51), $p=0,0007$), ВПЧ 31 и 56 типов – 3 случая (OR 0,17 (95 % ДИ 0,06–0,5), $p=0,0007$), ВПЧ 31 и 58 типов – 1 случай (OR 0,12 (95 % ДИ 0,02–0,63), $p=0,0045$), ВПЧ 33 и 56 типов – 1 случай (OR 0,16 (95 % ДИ 0,03–0,83), $p=0,044$) (рис. 4).

Заключение

Высокая распространенность ВПЧ ВКР наблюдалась у мужчин и женщин в возрастной группе 20–29 лет (36,5%, различия показателя у мужчин и женщин незначимы, $p>0,05$), что является важным фактором передачи ВПЧ в популяции. У женщин в возрастной группе 40–49 лет распространенность

ВПЧ ВКР составила 45,6% и была достоверно выше по сравнению с данными у мужчин (21,3%, $p<0,05$), что может свидетельствовать о возрастающих рисках развития ВПЧ-ассоциированных заболеваний у женщин старших возрастных групп.

Наиболее распространенными генотипами ВПЧ у больных группы риска по ИППП являлись как вакцинные (ВПЧ 16), так и невакцинные (ВПЧ 31, 35, 56, 33, 58, 45) генотипы, что важно учитывать при разработке программ скрининга и профилактики.

Распространенность коинфекций ВПЧ и ИППП на уровне 74,5%, в том числе 74,9% при микоуреаплазмозах, не подлежащих обязательной регистрации, указывает на необходимость клинической настороженности и углубленного обследования пациентов группы риска, включающего как бактериальные патогены (*Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma spp.*) так и ВПЧ ВКР даже при отсутствии клинических симптомов заболевания.

Распространенность ВПЧ ВКР среди больных с аногенитальными бородавками оказалась в 2,2 раза ниже, чем при других ИППП (37,5%, $p<0,001$), что согласуется с данными немногочисленных исследований, опубликованных ранее. Тем не менее, распространенность ВПЧ ВКР у больных с аногенитальными бородавками выше общей распространенности ВПЧ ВКР в популяции и этот факт должен учитываться в клинической практике.

При анализе случаев множественной ВПЧ инфекции выяснено, что наиболее частой формой присутствия ВПЧ инфекции у больного является моногенотип (85,5%), доля больных с ИИ более 1 составляет 14,5%, что сопоставимо с данными исследований, проведенных в Китае (25,2%) и США (19,0%) [26,28]. При этом у больных с множественной инфекцией наиболее частые сочетания

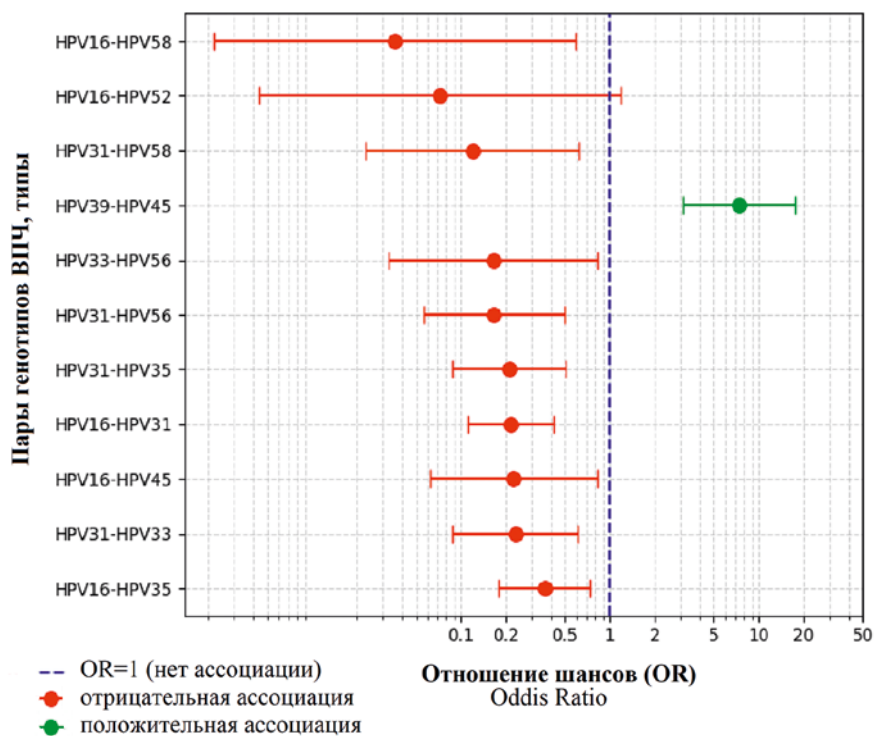


Рисунок 4. Значимые ассоциации пар генотипов ВПЧ

ВПЧ ВКР включали генотипы 16, 31, 33, 35 и 56. В нашем исследовании выявлено 10 статистически значимых отрицательных парных ассоциаций генотипов ВПЧ, что указывает на вероятность конкурирующего взаимодействия между ними. Конкуренция между двумя парами генотипов, ВПЧ 16 и 52 типов, ВПЧ 31 и 58 типов уже выявлялась в недавних исследованиях в Китае. Предполагаемые в нашем исследовании потенциальные конкурирующие взаимодействия пар ВПЧ 16 и 31, ВПЧ 16 и 35, ВПЧ 16 и 45, ВПЧ 16 и 58, ВПЧ 31 и 33, ВПЧ 31 и 35, ВПЧ 31 и 56 в литературе подробно не описаны и требуют дальнейшего внимания, так как не исключается возможность замены типов ВПЧ между вышеуказанными парами в период после реализации программ по вакцинации. Полученная информация дополняет существующую базу знаний по естественной конкуренции между типами ВПЧ у невакцинированных с позиций выявления новых потенциальных конкурирующих пар типов вируса и с позиций оценки ситуации в группе высокого риска распространения ВПЧ. С учетом перспектив профилактических мероприятий в отношении ВПЧ ВКР в РФ, основанных на использовании четырехвалентных вакцин, анализ изученных ассоциаций вакцинных и невакцинных типов ВПЧ может представлять научную основу для совершенствования стратегии профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

Список литературы / References

- Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel R.L., Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024; (3): 229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- Torre L.A., Bray F., Siegel R.L., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015; (2): 87–108. <https://doi.org/10.3322/caac.21262>
- Bienat-Sudolska M., Szostek S., Rojek-Zakrzewska D., Klimek M., Kosz-Vnenchok M. Concomitant infections with human papillomavirus and various mycoplasma and ureaplasma species in women with abnormal cervical cytology. *Adv Med Sci.* 2011; (2): 299–303. <https://doi.org/10.2478/v10039-011-0028-9>
- Discacciati M.G., Gimenes F., Pennacchi P.C., Faiao-Flores F., Zeferino L.C., Derchain S.M., Teixeira J.C., Costa M.C., Zonta M., Termini L. et al. MMP-9/RECK Imbalance: a mechanism associated with high-grade cervical lesions and genital infection by human papillomavirus and Chlamydia trachomatis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015; (10): 1539–1547. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-0420>
- Tantengco O.A. G., Nakura Y., Yoshimura M., Nishiumi F., Llamas-Clark E. F., Yanagihara I. Co-infection of human papillomavirus and other sexually transmitted bacteria in cervical cancer patients in the Philippines. *Gynecol Oncol Rep.* 2022; (40): 100943. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2022.100943>
- Comar M., Monasta L., Seraceni S., Colli C., Luska V., Morassut S., Clemente L., Drabeni M., Moise G., Fontana F., Suligoi B. Chlamydia trachomatis and HPV co-infections in HIV negative men from a multi-ethnic area of Northern Italy at high prevalence of cervical malignancies. *J Med Virol.* 2017; (9): 1654–1661. <https://doi.org/10.1002/jmv.24811>
- Feng R.M., Z Wang M., Smith J.S., Dong L., Chen F., Pan Q.J., Zhang X., Qiao Y.L., Zhao F.H. Risk of high-risk human papillomavirus infection and cervical precancerous lesions with past or current trichomonas infection: a pooled analysis of 25,054 women in rural China. *J Clin Virol.* 2018; (99–100): 84–90. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2017.12.015>
- Al-Awadhi R., Al-Mutairi N., Albatineh A.N., Chehadeh W. Association of HPV genotypes with external anogenital warts: a cross sectional study. *BMC Infect Dis.* 2019; (1): 375. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4005-4>

- Marsela E., Fischbeck A.J., Hildebrand J.A., Aoki R., French L.E., Wollenberg A., Schmoekel E., Reinholz M. Coexistence of Oncogenic Human Papillomavirus Genotypes in Condylomata Acuminata among Children and Adolescents. *Acta Derm Venereol.* 2020; (4): adv00061. <https://doi.org/10.2340/00015555-3407>
- Correa R.M., Baena A., Valls J., Colucci M.C., Mendoza L., Rol M., Wiesner C., Ferrera A., Fellner M.D., González J.V., Basiletti J.A., Mongelos P., Rodríguez de la Peña M., Saino A., Kasamatsu E., Velarde C., Macavilca N., Martínez S., Venegas G., Calderón A. et al. Distribution of human papillomavirus genotypes by severity of cervical lesions in HPV screened positive women from the ESTAMPA study in Latin America. *PLoS One.* 2022; (7): e0272205. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0272205>
- de Sanjose S., Quint W.G., Alemany L., Geraets D.T., Klaustermeier J.E., Lloveras B. et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol.* 2010; (11): 1048–1056. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70230-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70230-8)
- Guan P., Howell-Jones R., Bruni L., de Sanjose S., Franceschi S., Clifford G.M. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer. *Int J Cancer.* 2012; (10): 2349–2359. <https://doi.org/10.1002/ijc.27485>
- Bruno M.T., Scaglia G., Cassaro N., Boemi S. Multiple HPV 16 infection with two strains: a possible marker of neoplastic progression. *BMC Cancer.* 2020; (1): 444. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-06946-7>
- Zhao M., Zhou D., Zhang M., Kang P., Cui M., Zhu L., Luo L. Characteristic of persistent human papillomavirus infection in women worldwide: a meta-analysis. *PeerJ.* 2023; (11): e16247. <https://doi.org/10.7717/peerj.16247>
- Na J., Li Y., Wang J., Wang X., Lu J., Han S. The correlation between multiple HPV infections and the occurrence, development, and prognosis of cervical cancer. *Front Microbiol.* 2023; (14): 1220522. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1220522>
- Dilner J., Sparén P., Andrae B., Strander B. Cervical cancer has increased in Sweden in women who had a normal cell sample. *Lakartidningen.* 2018; (115): E9FD.
- NORCCAN, Association of Nordic Cancer Registries. In WHO IARC. 2022. Доступно по ссылке: https://nordcan.iarc.fr/en/dataset/trends?cancers=190&sexes=1_2&populations=0&mode=cancer&multiple_populations=0&multiple_cancers=1 [дата обращения: 28.11.2025]
- CRUK Cervical Cancer Incidence Statistics. Доступно по ссылке: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/cervical-cancer/incidence#heading=Two> [дата обращения: 28.11.2025].
- Hampson I.N. Effects of the Prophylactic HPV Vaccines on HPV Type Prevalence and Cervical Pathology. *Viruses.* 2022; (4): 757. <https://doi.org/10.3390/v14040757>
- Man I., Auranen K., Wallinga J., Bogaards J.A. Capturing multiple-type interactions into practical predictors of type replacement following human papillomavirus vaccination. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2019; (1773): 20180298. <https://doi.org/10.1098/rstb.2018.0298>
- Tota J.E., Struyf F., Merikukka M., Gonzalez P., Kreimer A.R., Bi D., Castellsagué X., de Carvalho N.S., Garland S.M., Harper D.M., Karkada N., Peters K., Pope W.A. J., Porras C., Quint W., Rodriguez A.C., Schiffman M., Schussler J., Skinner S.R., Teixeira J.C. et al. Evaluation of Type Replacement Following HPV16/18 Vaccination: Pooled Analysis of Two Randomized Trials. *J Natl Cancer Inst.* 2017; (7): djw300. <https://doi.org/10.1093/jnci/djw300>
- Weinberger D.M., Malley R., Lipsitch M. Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination. *Lancet.* 2011; (9807): 1962–1973. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)6225-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)6225-8)
- Merikukka M., Kaasila M., Namujji P.B., Palmroth J., Kirnbauer R., Paavonen J., Surcel H.M., Lehtinen M. Differences in incidence and co-occurrence of vaccine and nonvaccine human papillomavirus types in Finnish population before human papillomavirus mass vaccination suggest competitive advantage for HPV33. *Int J Cancer.* 2011; (5): 1114–1119. <https://doi.org/10.1002/ijc.25675>
- Tota J.E., Ramanakumar A.V., Jiang M., Dilner J., Walter S.D., Kaufman J.S., Coutlée F., Villa L.L., Franco E.L. Epidemiologic approaches to evaluating the potential for human papillomavirus type replacement postvaccination. *Am J Epidemiol.* 2013; (4): 625–634. <https://doi.org/10.1093/aje/kwt018>
- Su Y., Zheng T., Bi Z., Jia X., Li Y., Kuang X., Yang Y., Chen Q., Lin H., Huang Y., Huang S., Qiao Y., Wu T., Zhang J., Xia N. Pattern of multiple human papillomavirus infection and type competition: an analysis in healthy Chinese women aged 18–45 years. *Hum Vaccin Immunother.* 2024; (1): 2334474. <https://doi.org/10.1080/21645515.2024.2334474>
- Chen Y., Li Q., Du L., Du Z., Zhou Y., Huang Y., Zhang J., Wang W., Zhang L., Xie J., Xu C., Ge Y., Yao X., Zhou Y. Epidemiologic evaluation of human papillomavirus type competition in unvaccinated women from Xiamen, China. *Front Microbiol.* 2025; (16): 1546166. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1546166>
- Man I., Wallinga J., Bogaards J.A. Inferring pathogen type interactions using cross-sectional prevalence data: opportunities and pitfalls for predicting type replacement. *Epidemiology.* 2018; (5): 666–674. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000870>
- Dickson E.L., Vogel R.L., Bliss R.L., Downs L.S. Jr. Multiple-type human papillomavirus (HPV) infections: a cross-sectional analysis of the prevalence of specific types in 309,000 women referred for HPV testing at the time of cervical cytology. *Int J Gynecol Cancer.* 2013; (7): 1295–1302. <https://doi.org/10.1097/JIGC.0b013e31829e9fb4>

Статья поступила / Received 04.12.2025

Получена после рецензирования / Revised 12.12.2025

Принята в печать / Accepted 15.12.2025

Сведения об авторах

Касаткин Евгений Владимирович, к.м.н., научный сотрудник¹, главный врач².
ORCID: 0000-0003-0029-7150

Лялина Людмила Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний¹, профессор кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии³. ORCID: 0000-0001-9921-3505

¹ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора, Санкт-Петербург

²СПБ ГБУЗ «Кожно-венерологический диспансер № 8», Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург

Автор для переписки: Касаткин Евгений Владимирович.
E-mail: kasatkine@gmail.com

About authors

Kasatkin Evgenii V., PhD Med, research fellow¹, chief physician².
ORCID: 0000-0003-0029-7150

Lyalina Lyudmila V., Dr Med Sci (habil.), professor, head of Laboratory of Epidemiology of Infectious and Non-Infectious Diseases¹, professor at Dept of Epidemiology, Parasitology and Disinfection³. ORCID: 0000-0001-9921-3505

¹ St. Petersburg Pasteur Institute, Saint Petersburg, Russia

² Skin and venereological dispensary No. 8, Saint Petersburg, Russia

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Kasatkin Evgenii V. E-mail: kasatkine@gmail.com

Для цитирования: Касаткин Е.В., Лялина Л.В. Генотипическое разнообразие, распространенность и эпидемиологическая оценка различных вариантов коинфекции вируса папилломы человека у пациентов дерматовенерологического профиля. *Медицинский алфавит.* 2025; (29): 62–68. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-29-62-68>

For citation: Kasatkin E.V., Lyalina L.V. Genotypic diversity, prevalence and epidemiological assessment of various variants of human papillomavirus coinfection in patients with dermatovenereological profile. *Medical alphabet.* 2025; (29): 62–68. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-29-62-68>

