

УДК 578.828НIV:616.6:616.9

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-1-28-36>

ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА В УРЕТРЕ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ МУЖЧИН В ПРИМОРСКОМ КРАЕ

© ^{1,2,3}О. М. Григорян*, ^{1,2}Л. Ф. Скляр, ³О. В. Филиппова, ³Е. В. Гавро, ^{1,2}С. Н. Бениова, ²М. Ю. Шелканов¹Краевая клиническая больница № 2, Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Владивосток, Россия²Дальневосточный федеральный университет, Школа биомедицины, Владивосток, Россия³Региональный медицинский центр «Лотос», Владивосток, Россия

Цель исследования: идентификация ВПЧ и выявление наиболее распространенных типов в уретральных мазках, взятых у ВИЧ-1-инфицированных мужчин, а также определение зависимости в наличии ВПЧ у пациентов с уровнем вирусной нагрузки (ВН) ВИЧ и содержанием CD4+ Т-лимфоцитов.

Материалы и методы. В исследование были включены 34 ВИЧ-1-инфицированных мужчин, наблюдающихся в Центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями (город Владивосток). Им было предложено пройти урологическое обследование, включающее сбор уретральных мазков, а также личный опрос с целью сбора социально-демографических, поведенческих и клинико-anamnestических данных.

Результаты. ВИЧ-1-инфицированные пациенты (34 человека), включенные в исследование, находились в возрасте 25–60 (37,8±7,1) лет. ВПЧ был обнаружен у 23 (67,6%) пациентов в возрасте 25–45 (37,8±5,5) лет. Подавляющее большинство пациентов с множественной ВПЧ-инфекцией сообщили, что занимались сексом с тремя и более половыми партнерами и не всегда использовали презерватив, а 17,4% исследуемых мужчин заявили, что никогда ими не пользовались. Наркотические вещества в прошлом употребляли 47,8% ВПЧ-позитивных пациентов, а 30,4% анкетированных, на момент опроса, являлись активными потребителями психоактивных веществ. У 23 ВИЧ-1-инфицированных мужчин было выявлено 9 генотипов — 6 (ВПЧ-HP), 16, 18, 33, 35, 52, 53, 58, 73 (ВПЧ-BP) — принадлежащие 5 видам ВПЧ: AlphaPV-6, AlphaPV-7, AlphaPV-9, AlphaPV-10, AlphaPV-11. У 5 пациентов была выявлена коинфекция двух генотипов, у 3 — двух видов ВПЧ. Наиболее распространенным генотипом был ВПЧ-16 (30,4%) и ВПЧ-18 (26,1%), наименее ВПЧ-{6, 58, 73} (1/23≈4,3%). Представленные результаты указывают на необходимость создания диагностических программ, ориентированных на раннее выявление рака аногенитальной области у лиц обоих полов у пациентов с иммунодефицитными состояниями, в первую очередь — у ВИЧ-1-положительных пациентов с ВПЧ-BP.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, вирус папилломы человека, урология

*Контакт: Григорян Ованнес Мнацаканович, ov.grigorian@mail.ru

HUMAN PAPILLOMA VIRUS IN THE URETHRA IN HIV-INFECTED MEN IN THE PRIMORSK REGION

© ^{1,2,3}Ovannes M. Grigorian*, ^{1,2}Lydia F. Sklyar, ³Oksana V. Filippova, ³Elena V. Gavro, ^{1,2}Svetlana N. Beniova, ²Mikhail Yu. Shchelkanov¹Regional Clinical Hospital No. 2, Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Vladivostok, Russia²Far Eastern Federal University, School of Biomedicine, Vladivostok, Russia³Regional Medical Center «Lotos», Vladivostok, Russia

Objective of the study: identification of HPV and identification of the most common types in urethral swabs taken from HIV-1-infected men, as well as determination of the dependence of the presence of HPV in patients with HIV viral load (VL) and CD4 + T-lymphocyte count.

Materials and methods. The study included 34 HIV-1-infected men being monitored at the Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases (Vladivostok). They were asked to undergo a urological examination, including the collection of urethral swabs, as well as a face-to-face interview to collect socio-demographic, behavioral and clinical-anamnestic data.

Results. HIV-1-infected patients (34 people) included in the study were 25–60 (37,8±7,1) years old. HPV was detected in 23 (67,6%) patients aged 25–45 (37,8±5,5) years. The vast majority of patients with multiple HPV infection reported having had sex

with three or more sexual partners and did not always use a condom, and 17.4% of the men surveyed said they never used one. In the past, 47.8% of HPV-positive patients used narcotic substances, and 30.4% of the respondents, at the time of the survey, were active users of psychoactive substances. In 23 HIV 1-infected men, 9 genotypes were identified — 6 (HPV-HP), 16, 18, 33, 35, 52, 53, 58, 73 (HPV-VR) — belonging to 5 types of HPV: AlphaPV-6, AlphaPV-7, AlphaPV-9, AlphaPV-10, AlphaPV-11. In 5 patients, coinfection of two genotypes was revealed, in 3 — two types of HPV. The most common genotype was HPV-16 (30,4%) and HPV-18 (26,1%), the least HPV-{6, 58, 73} (1/23≈4,3%). The presented results indicate the need to create diagnostic programs focused on early detection of cancer of the anogenital region in persons of both sexes in patients with immunodeficiency states, primarily in HIV 1-positive patients with HPV-HR.

Key words: HIV infection, human papillomavirus, urology

*Contact: Grigorian Ovannes Mnatsakanovich, ov.grigorian@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Григорян О.М., Скляр Л.Ф., Филиппова О.В., Гавро Е.В., Бениова С.Н., Щелканов М.Ю. Вирус папилломы человека в уретре у ВИЧ-инфицированных мужчин в Приморском крае // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2021. Т. 13, № 1. С. 28–36, <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-1-28-36>.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Grigorian O.M., Sklyar L.F., Filippova O.V., Gavro E.V., Beniova S.N., Shchelkanov M.Yu. Human papilloma virus in the urethra in HIV-infected men in the Primorsk region // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2021. Vol. 13, No. 1. P. 28–36, <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-1-28-36>.

Введение. Папилломавирусы — это представители обширного семейства *Papillomaviridae* из отряда *Zurhausenvirales*, имеющие безоболочечный вирион икосаэдрической формы, который на электронно-микроскопических фотографиях выглядит округлой частицей (55–60 нм) с морфологически выраженными пепломерами, и геном в форме односегментной кольцевой двуцепочечной ДНК (5,7–8,4 kbp), транскрипция и репликация которого происходит в ядре инфицированной клетки [1]. В настоящее время *Papillomaviridae* подразделяется на два подсемейства: *Firstpapillomavirinae*, включающее 52 рода, и *Secondpapillomavirinae*, содержащее единственный род.

Вирусы папилломы человека (ВПЧ) насчитывают 25 видов из 5 родов: *Alphapapillomavirus* (ВПЧ-{2, 6, 7, 10, 16, 18, 26, 32, 34, 53, 54, 61, cap90})¹, *Betapapillomavirus* (ВПЧ-{5, 9, 49, cap92}), *Gamma papillomavirus* (ВПЧ-{4, 48, 50, 60, 88}), *Mupapillomavirus* (ВПЧ-{1, 63}),

Nupapillomavirus (ВПЧ-41)². ВПЧ передаются контактным и половым и распространены чрезвычайно широко: подавляющее большинство сексуально активных людей, хотя бы единожды, инфицируется ВПЧ в течение жизни [1].

Основными клетками-мишенями ВПЧ являются базальные эпителиальные клетки, инфицирование которых, как правило, приводит к формированию доброкачественных новообразований — папиллом, которые характеризуются утолщенным эпидермисом, гипер- и паракератозом [1, 2]. Избыточная продукция вирусных белков E6 и E7, взаимодействующих с клеточными белками-супрессорами опухолей p53 и pRB, ингибирует апоптоз и провоцирует злокачественную трансформацию эпителиальных клеток [1, 3]. Группа ВПЧ низкого риска развития злокачественных новообразований (ВПЧ-HP) включает ВПЧ-{6, 7, 32, 34, 41, 61}, высокого риска (ВПЧ-HP) — ВПЧ-{16, 18, 26, 53} [4, 5–8]. Большинство онкологических заболеваний связаны с ВПЧ-163

¹ Здесь и далее фигурные скобки заключают в себе переменную часть записи, варианты которой перечисляются через запятую. Например, A-{1, 2, 3} означает A-1, A-2, A-3.

² В настоящее время наблюдается тенденция постепенного перехода к новой номенклатуре папилломавирусов, которая основывается на названии рода и порядкового номера вируса внутри рода, который не совпадает с нумерацией ВПЧ. В данной работе используется прежняя, сохранившая свою актуальность, номенклатура ВПЧ (хотя следует принять во внимание, что ВПЧ многих ранее самостоятельных видов сведены в синонимы).

³ В настоящее время ВПЧ-16 включает в себя ВПЧ-{31, 33, 35, 52, 58, 67}, и все вместе они объединяются единым названием альфапапилломавирус 9-го типа (AlphaPV-9 — Alphapapillomavirus 9) (*Papillomaviridae*, *Alphapapillomavirus*).

и ВПЧ-18¹: 100% случаев рака шейки матки (10% всей онкологической патологии у женщин) и более 80% случаев анального рака (5% всей онкологической патологии у мужчин) [4, 9, 10]. Имеются данные об этиологической роли ВПЧ-ВП в развитии плоскоклеточного рака ротоглотки, который чаще регистрируется у мужчин, инфицированных вирусом иммунодефицита человека 1-го типа (ВИЧ-1) (HIV-1 — Human immunodeficiency virus) (*Ortervirales: Retroviridae, Lentivirus*) [8, 11, 12].

Особенности поведения человека существенно влияют на частоту заражения (в том числе множественного заражения) ВПЧ [13]. Коинфекция несколькими типами ВПЧ [13, 14] или ВИЧ [15] способна значительно ускорять прогрессии злокачественного процесса. ВИЧ-инфекция, приводящая к снижению количества CD4+ -лимфоцитов, может дополнительно повышать вероятность инфицирования ВПЧ и исключать их самопроизвольную элиминацию [15].

Несмотря на большое количество исследований ВПЧ у ВИЧ-инфицированных женщин, гораздо меньшее внимание уделяется особенностям ВПЧ-инфекции у ВИЧ-позитивных мужчин, у которых эта инфекция может протекать в субклинической и бессимптомной формах, представляя, тем не менее опасность для их половых партнеров обоих полов [9, 16, 17]. Недостаточно исследован у мужчин и поствакцинальный анти-ВПЧ иммунный ответ [18].

Цель настоящей работы заключается в идентификации ВПЧ и выявлении наиболее распространенных типов в уретральных мазках, взятых у ВИЧ-1-инфицированных мужчин, а также в определении зависимости в наличии ВПЧ у пациентов с уровнем вирусной нагрузки (ВН) ВИЧ и содержанием CD4+ Т-лимфоцитов для научно-обоснованного планирования мероприятий в сфере общественного здравоохранения.

Материалы и методы. В исследование были включены 34 ВИЧ-1-инфицированных мужчин, наблюдаемых в Центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» (город Владивосток) в период с июня 2019 г. по февраль 2020 г. Все участники подписали письменное информированное согласие перед включением в исследование. Им было предложено пройти урологическое обследование, включающее сбор

уретральных мазков, а также личный опрос с целью сбора социально-демографических, поведенческих и клинико-anamnestических данных.

Личный опрос ВИЧ-1-инфицированных пациентов проводился с использованием стандартизированной анкеты. Зарегистрированные пациенты отвечали на вопросы, которые включали демографические (возраст, образование, семейное положение, наличие постоянной работы), поведенческие (употребление табака, алкоголя и психоактивных веществ, количество половых партнеров за последние 6 мес, частота использования презервативов) и клинико-anamnestические показатели (давность заболевания ВИЧ-инфекции, прием антиретровирусной терапии (АРВТ) и оценка приверженности к ней, количество CD4+ лимфоцитов и вирусная нагрузка ВИЧ).

Определение стадии ВИЧ-1-инфекции осуществляли на основании данных историй болезни и амбулаторных карт пациентов в Центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» в соответствии с клинической классификацией В. В. Покровского [19].

Вирусная нагрузка ВИЧ-1 определялась в образцах периферической крови методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени с помощью тест-систем «АмплиСенс ВИЧ-Монитор-FRT» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия) и «Реал-Тайм ВИЧ-1» («Ниармедик», Россия). Исследования проводились на автоматическом анализаторе Abbott m2000rt, линейный диапазон 75–10 000 000 копий/мл, и Rotor-Gene Q, линейный диапазон 250–10 000 000 копий/мл.

Количество CD4+Т-лимфоцитов определялось с помощью проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител (IO test, США) на однопучковом лазерном 4-канальном проточном цитофлуориметре EPICS XL (Beckman Coulter, США).

Клинические, иммунологические и молекулярно-генетические исследования выполнены на базе отделения лабораторной диагностики ГБУЗ ККБ.№2 (Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями).

Для идентификации и определения вирусной нагрузки ВПЧ были использованы образцы ДНК,

¹ В настоящее время ВПЧ-18 включает в себя ВПЧ-{39, 45, 59, 68, 70, 85}, и все вместе они объединяются единым названием альфапапилломавирус 7-го типа (AlphaPV-7 — Alphapapillomavirus 7) (*Papillomaviridae, Alphapapillomavirus*).

полученные из соскобов эпителия уретры, взятые одноразовым стерильным урогенитальным зондом, которые помещали в стерильную пластиковую пробирку объемом 1,5 мл с транспортной средой для биопроб СТОР-Ф («ДНК-Технология», РФ). Хранение и транспортировку материала осуществляли согласно действующим нормативным документам. Выделение ДНК проводили набором для выделения нуклеиновых кислот ПРОБА-ГС-ПЛЮС («ДНК-Технология», РФ). Идентификацию и определению вирусной нагрузки ВПЧ проводили с помощью ПЦР в реальном времени: использовался амплификатор ДТпрайм («ДНК-Технология», РФ) и набор реагентов НРВ КВАНТ-21 («ДНК-Технология», РФ), который, согласно инструкции производителя, «предназначен для выявления, типирования и количественно-

использовали абсолютный показатель количества вирусных частиц в образце. Интервал между определением вирусных нагрузок ВИЧ и ВПЧ составлял не более 3 сут.

Результаты и их обсуждение. ВИЧ-1-инфицированные пациенты (34 человека), включенные в исследование, находились в возрасте 25–60 ($37,8 \pm 7,1$) лет. Почти половина из них имели постоянную работу (52,9%), среднее образование (47,1%) и не были женаты (55,8%) (табл. 1). ВПЧ был обнаружен у 23 (67,6%) пациентов в возрасте 25–45 ($37,8 \pm 5,5$) лет. Для ВПЧ-негативных пациентов этот показатель составил 25–60 ($37,8 \pm 10,6$) лет. При этом, уровень образования был выше в группе ВПЧ-негативных, а у ВПЧ-положительных пациентов был выше процент отсутствия занятости и семейного статуса.

Таблица 1

Социально-демографические характеристики пациентов с ВИЧ-1-инфекцией в зависимости от результатов обследования на ВПЧ

Table 1

Socio-demographic characteristics of patients with HIV-1 infection, depending on the results of testing for HPV

Характеристика		Все пациенты (n=34)	ВПЧ-положительные пациенты (n=23)	ВПЧ-негативные пациенты (n=11)
Возраст	25–35 лет	12 (35,3%)	6 (26,1%)	6 (54,5%)
	36–45 лет	20 (58,8%)	17 (73,9%)	3 (27,3%)
	46–60 лет	2 (5,9%)	0	2 (18,2)
Уровень образования	Среднее	16 (47,1%)	13 (56,5%)	3 (27,2%)
	Среднее специальное	13 (38,2%)	9 (39,1%)	4 (36,4%)
	Высшее	5 (14,7%)	1 (4,4%)	4 (36,4%)
Занятость	Наличие постоянной работы	18 (52,9%)	10 (43,5%)	8 (72,7%)
	Отсутствие постоянной работы	16 (47,1%)	13 (56,5%)	3 (27,3%)
Семейное положение	Женат	15 (44,2%)	8 (34,8%)	7 (63,6%)
	Холост/разведен	19 (55,8%)	15 (65,2%)	4 (36,4%)

го определения ДНК вируса папилломы человека низкого (НРV 6, 11, 44) и высокого (НРV 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82) канцерогенного риска»¹. Исследование было проведено в лаборатории Автономной некоммерческой организации Региональный медицинский центр «Лотос». При учете результатов

Активность сексуальных контактов и приверженность вредным привычкам представлены в табл. 2. Подавляющее большинство пациентов с множественной ВПЧ-инфекцией сообщили, что занимались сексом с тремя и более половыми партнерами и не всегда использовали презерватив, а 17,4% исследуемых мужчин заявили, что никогда

¹ Данный тезис включает перечень генотипов, поскольку номенклатура видов ВПЧ, на сегодняшний день, претерпела ревизию, и в силу этого следует читать: ...низкого (ВПЧ-6) и высокого (ВПЧ-{16, 18, 26, 53}) канцерогенного риска. Помимо ссылок 3 и 4 на предыдущей странице, необходимо учесть, что ВПЧ-6 включает в себя ВПЧ-{11, 44}, и все вместе они объединяются единым названием альфапапилломавирус 10-го типа (AlphaPV-10 — Alphapapillomavirus 10) (*Papillomaviridae*, *Alphapapillomavirus*); ВПЧ-26 включает в себя ВПЧ-{51, 69, 82}, и все вместе они объединяются единым названием альфапапилломавирус 5-го типа (AlphaPV-5 — Alphapapillomavirus 5) (*Papillomaviridae*, *Alphapapillomavirus*); ВПЧ-53 включает в себя ВПЧ-{30, 56, 66}, и все вместе они объединяются единым названием альфапапилломавирус 6-го типа (AlphaPV-6 — Alphapapillomavirus 6) (*Papillomaviridae*, *Alphapapillomavirus*); ВПЧ-73 сведен в синонимы к ВПЧ-34, или альфапепсиовирусу 11-го типа (AlphaPV-11 — Alphapapillomavirus 11) (*Papillomaviridae*, *Alphapapillomavirus*).

Таблица 2

Поведенческие аспекты пациентов с ВИЧ-1-инфекцией в зависимости от результатов обследования на ВПЧ

Table 2

Behavioral aspects of patients with HIV-1 infection, depending on the results of testing for HPV

Характеристика		Все пациенты (n=34)	ВПЧ-положительные пациенты (n=23)	ВПЧ-негативные пациенты (n=11)
Количество партнеров	1–2	13 (38,2%)	5 (21,7%)	8 (72,7%)
	3–5	12 (35,3%)	9 (39,2%)	3 (27,3%)
	6–10	5 (14,7%)	5 (21,7%)	0
	11–15	4 (11,8%)	4 (17,4%)	0
Использование презервативов	Никогда	4 (11,8%)	4 (17,4%)	0
	Иногда	13 (38,2%)	12 (52,2%)	1 (9,1%)
	Всегда	17 (50,0%)	7 (30,4%)	10 (90,9%)
Употребление психоактивных веществ	Нет	11 (32,3%)	5 (21,8%)	6 (54,5%)
	В прошлом	14 (41,2%)	11 (47,8%)	3 (27,3%)
	Активно	9 (26,5%)	7 (30,4%)	2 (18,2%)
Употребление алкоголя	Да	10 (29,4%)	8 (34,8%)	2 (18,2%)
	Нет	24 (70,6%)	15 (65,2%)	9 (81,8%)
Табакокурение	Да	26 (76,5%)	19 (82,6%)	7 (63,6%)
	Нет	8 (23,5%)	4 (17,4%)	4 (36,4%)

ими не пользовались. Мы также оценили потребление алкоголя и употребление табака в этой группе: 34,8% ВПЧ-положительных исследуемых употребляли алкоголь и 82,6% были курильщиками. Наркотические вещества в прошлом употребляли 47,8% ВПЧ-положительных пациентов, а 30,4% анкетированных, на момент опроса, являлись активными потребителями психоактивных веществ.

При исследовании иммунного статуса было показано, что у 91,3% ВПЧ-положительных пациентов CD4+ Т-лимфоциты были на уровне ≤ 300 кл/мкл

(табл. 3). ВН ВИЧ >5 lg (копий)/мл была отмечена только в группе ВПЧ (+) и составила 60,9%. В связи с этим мы можем определить некоторые характеристики риска заражения ВПЧ у ВИЧ-положительных мужчин, это более высокий показатель вирусной нагрузки ВИЧ и низкое количество CD4+ Т-лимфоцитов. При этом АРВТ способствует снижению не только вирусной нагрузки ВИЧ-1, но и ВПЧ. Данное утверждение обосновывается тем, что большинство исследуемых в группе ВПЧ (–) принимали АРВ препараты. Эти резуль-

Таблица 3

Клинико-лабораторные показатели ВИЧ-1-инфекции в зависимости от результатов обследования на ВПЧ у исследуемых мужчин

Table 3

Clinical and laboratory indicators of HIV 1 infection depending on the results of HPV testing in the men under study

Характеристика		Все пациенты (n=34)	ВПЧ-положительные пациенты (n=23)	ВПЧ-негативные пациенты (n=11)
Стадия ВИЧ-1-инфекции	4А	16 (47,1%)	11 (47,8%)	5 (45,5%)
	4Б	16 (47,1%)	10 (43,5%)	6 (54,5%)
	4В	2 (5,8%)	2 (8,7%)	0
Длительность ВИЧ-1-инфекции (с момента постановки диагноза), лет	≤ 1	14 (41,2%)	9 (39,1%)	5 (45,4%)
	1–3	3 (8,8%)	2 (8,7%)	1 (9,1%)
	4–5	9 (26,5%)	5 (21,7%)	4 (36,4%)
	6–10	6 (17,7%)	6 (26,1%)	0
	> 10	2 (5,8%)	1 (4,4%)	1 (9,1%)
Вирусная нагрузка ВИЧ, lg(копий)/мл	≤ 2	5 (14,7%)	1 (4,3%)	4 (36,4%)
	2–5	15 (44,1%)	8 (34,8%)	7 (63,6%)
	> 5	14 (41,2%)	14 (60,9%)	0
Количество CD4+Т-лимфоцитов, кл/мкл	≤ 300	27 (79,4%)	21 (91,3%)	6 (54,5%)
	> 300	7 (20,6%)	2 (8,7%)	5 (45,5%)
Высокоактивная антиретровирусная терапия	Применялась	15 (44,1%)	7 (30,4%)	8 (72,7%)
	Не применялась	19 (55,9%)	16 (69,4%)	3 (27,3%)

Таблица 4

Table 4

Вирусная нагрузка по каждому типу ВПЧ среди обследованных ВИЧ-1-позитивных пациентов

Viral load for each type of HPV among examined HIV 1-positive patients

Вид ВПЧ	Определяемые в работе генотипы ВПЧ	Обнаруженные генотипы ВПЧ	Количество и доля среди ВПЧ-позитивных пациентов (n=23)	Вирусная нагрузка ВПЧ, Ig (копий)/мл	Вирусная нагрузка ВИЧ-1, Ig (копий)/мл	Количество пациентов с концентрацией CD4+ Т-лимфоцитов: ниже 300 кл./мкл./ выше 300 кл./мкл
AlphaPV-5	26, 51, 82	—	0	—	—	—
AlphaPV-6	53, 56, 66	—	0	—	—	—
AlphaPV-7	18, 39, 45, 59, 68	18	4 (17,4%)	4,1±0,7	5,8±0,6	3/1
AlphaPV-6	18, 39, 45, 53, 56, 59, 66, 68	18	1 (4,3%)	3,6	4,8	0/1
AlphaPV-7	18, 39, 45, 53, 56, 59, 66, 68	53	1 (4,3%)	3,1	4,8	0/1
AlphaPV-9	16, 31, 33, 35, 52, 58	16	5 (21,7%)	4,2±0,5	5,7±0,2	5/0
		33	3 (13,0%)	3,7±0,7	3,8±1,3	2/1
		52	1 (4,3%)	3,5	4,6	0/1
		58	3 (13,0%)	3,3±1,3	4,7±2,0	3/0
		16	1 (4,3%)	3,6	6,4	1/0
		33	3 (13,0%)	3,4	5,1±1,3	1/0
		16	2 (8,7%)	4,8	6,1±0,5	2/0
		35	1 (4,3%)	5,6	5,7	1/0
AlphaPV-6	16, 31, 33, 35, 52, 53, 56, 58, 66	35	1 (4,3%)	3,7	<1,0	0/1
AlphaPV-9	16, 31, 33, 35, 52, 53, 56, 58, 66	53	1 (4,3%)	5,8	<1,0	0/1
AlphaPV-7	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 58, 59, 68	18	1 (4,3%)	3,2	5,4	1/0
AlphaPV-9	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 58, 59, 68	52	1 (4,3%)	4,8	5,4	1/0
AlphaPV-10	6, 11, 44	6	1 (4,3%)	3,5	4,9	1/0

таты согласуются с выводами зарубежных исследователей [10, 20, 21].

На момент исследования большинство ВПЧ+ пациентов находились в 4А (47,8%) и в 4Б (43,5%) стадиях ВИЧ-инфекции по классификации В. В. Покровского. Большинство принимающих АРВТ находились в группе ВПЧ негативных пациентов (72,7%). Время с момента постановки диагноза ВИЧ-инфекция превышало 10 лет и самым минимальным было 6 месяцев.

У 23 ВИЧ-1-инфицированных мужчин было выявлено 9 генотипов — 6 (ВПЧ-HP), 16, 18, 33, 35, 52, 53, 58, 73 (ВПЧ-VP) — принадлежащие 5 видам ВПЧ: AlphaPV-6, AlphaPV-7, AlphaPV-9, AlphaPV-10, AlphaPV-11 (табл. 4). У 5 пациентов была выявлена коинфекция двух генотипов, у 3 — двух видов ВПЧ. Наиболее распространенным генотипом был ВПЧ-16 (30,4%) и ВПЧ-18 (26,1%), наименее ВПЧ-{6, 58, 73}(1/23≈4,3%).

AlphaPV-9 (включающий ВПЧ-VP 16-го генотипа) и AlphaPV-7 (включающий ВПЧ-VP 18-го генотипа) являются наиболее распространенным среди ВИЧ-1-инфицированных мужчин (60,9% и 26,1% соответственно), что также подтверждает результаты исследований за пределами Российской Федерации [22, 23]. Особенности в детекции некоторых генотипов ВПЧ могут быть связаны с различиями их биологических свойств. В частности, ВПЧ-6 (AlphaPV-10) чаще всего приводит к низкой вирусной нагрузке, что накладывает повышенные требования к чувствительности тест-систем для качественного определения этого генотипа [24].

Согласно данным литературы, ВИЧ-1-инфицированные пациенты положительно отвечают на вакцинацию против ВПЧ, независимо от их количества CD4+ Т-лимфоцитов и вирусной нагрузки ВИЧ-1. Иммунизация против ВПЧ у ВИЧ-1-инфицированных мужчин позволяет существенно снизить онкологическую заболеваемость и смертность, связанные с ВПЧ [18].

В Российской Федерации для первичной специфической профилактики утверждены две вакцины против ВПЧ, которые пока не входят в Национальный календарь обязательных прививок: Церварикс (рекомбинантная двухвалентная против генотипов 16 и 18) и Гардасил (рекомбинантная четырехвалентная против генотипов 6, 11, 16, 18). Вакцины обладает практически 100% эффективностью в предотвращении раковых заболеваний половых

органов, предраковых эпителиальных дисплазий и генитальных кондилом, связанных с соответствующими генотипами ВПЧ [6, 10].

По данным зарубежной литературы, моновалентные вакцины против ВПЧ обладают более высокой эффективностью против аутологичных генотипов ВПЧ по сравнению с поливалентными вакцинами [25, 26]. Однако, во-первых, поливалентные вакцины обладают вполне надежным защитным эффектом, а во-вторых, учитывая генотипическое разнообразие ВПЧ, именно поливалентные вакцины рассматриваются в качестве основного подхода к профилактике ВПЧ-ассоциированных новообразований. Так, в 2014 г. в США была зарегистрирована девятивалентная вакцина Гардасил-9 (против генотипов 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58) [27] (в настоящий момент в России еще не зарегистрирована).

Заключение. Впервые в России с помощью единой диагностической панели изучена структура инфицированности ВПЧ у ВИЧ-1-инфицированных мужчин. Наиболее распространенным генотипом были ВПЧ-16 и ВПЧ-18. Коинфекция ВПЧ ассоциирована с высокой вирусной нагрузкой ВИЧ-1 и пониженным содержанием CD4+ Т-лимфоцитов.

Представленные результаты указывают на необходимость создания диагностических программ, ориентированных на раннее выявление рака аногенитальной области у лиц обоих полов у пациентов с иммунодефицитными состояниями, в первую очередь — у ВИЧ-1-положительных пациентов с ВПЧ-VP. Поскольку ВПЧ вызывают все виды рака шейки матки и играют ключевую роль в этиологии аногенитального/ротоглоточного рака, число случаев которого неуклонно возрастает во всем мире, понимание бремени атрибутивного рака может помочь в улучшении государственных программ вакцинации и обеспечении всеобщего доступа. Кроме того, диагностика и лечение партнеров-мужчин, инфицированных ВПЧ, позволяет снизить количество венерических заболеваний [28].

Необходимы дальнейшие, более масштабные, популяционные исследования распространенности различных генотипов ВПЧ на территории Российской Федерации, чтобы сделать научно-обоснованный вывод о том, следует ли включать мужчин (в том числе ВИЧ-1-инфицированных) в программы вакцинации против ВПЧ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Львов Д.К., Манькин А.А., Шелканов М.Ю. Папилломавирусы (Papillomaviridae) // *Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных* / под ред. акад. РАН Д.К. Львова. М.: МИА, 2013. С. 168–172. [Lvov D.K., Manykin A.A., Shchelkanov M.Yu. Papillomaviruses (Papillomaviridae). *Guide to Virology. Viruses and viral infections of humans and animals* / ed. by academician D.K. Lvov. Moscow: MIA, 2013, pp. 168–172 (In Russ.)].
2. Яковлева В.А., Манькин А.А., Конышева Т.А., Богатырев В.Н. Результаты цитоморфологического исследования мазков из экто-, эндоцервикса и влагалища пациенток, инфицированных вирусом папилломы человека // *Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН*. 2007. Т. 18, № 3. С. 74–77. [Yakovleva V.A., Manykin A.A., Konysheva T.A., Bogatyrev V.N. Results of cytomorphological examination of smears from ecto-, endocervix and vagina of patients infected with human papillomavirus. *Bulletin of the Russian Oncological Center N.N. Blokhin Russian Academy of Medical Sciences*, 2007, Vol. 18, No. 3, pp. 74–77 (In Russ.)].
3. Leonard S.M., Wei W., Collins S.I. et al. Oncogenic human papillomavirus imposes an instructive pattern of DNA methylation changes which parallel the natural history of cervical HPV infection in young women // *Carcinogenesis*. 2012. Vol. 33, No 7. P. 1286–1293.
4. Boldrini T.N.A., Volpini B.L.P., de Freitas L.B. et al. Anal HPV infection and correlates in HIV-infected patients attending a Sexually Transmitted Infection clinic in Brazil // *PLoS One*. 2018. Vol. 13, No. 7. e0199058.
5. Kelly H., Weiss H.A., Benavente Y., de Sanjose S., Mayaud P.; ART and HPV Review Group. Association of antiretroviral therapy with high-risk human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, and invasive cervical cancer in women living with HIV: a systematic review and meta-analysis // *Lancet HIV*. 2018. Vol. 5, N 1. P. e45–e58.
6. Wang C.J., Sparano J., Palefsky J.M. Human Immunodeficiency Virus/AIDS, Human Papillomavirus, and Anal Cancer // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2017. Vol. 26, No. 1. P. 17–31.
7. Figliuolo G., Maia J., Jalkh A.P., Miranda A.E., Ferreira L.C. Clinical and laboratorial study of HPV infection in men infected with HIV // *Int. Braz. J. Urol.* 2012. Vol. 38, No. 3. P. 411–418.
8. Méndez-Martínez R., Maldonado-Frías S., Vázquez-Vega S. et al. High prevalent human papillomavirus infections of the oral cavity of asymptomatic HIV-positive men // *BMC Infect. Dis.* 2020. Vol. 20, No. 1. P. 27.
9. Nyasenu Y.T., Gbeasor-Komlanvi F.A., Ehlan A. et al. Prevalence and distribution of Human Papillomavirus (HPV) genotypes among HIV infected women in Lomé, Togo // *PLoS One*. 2019. Vol. 14, No. 2. e0212516.
10. Liu X., Lin H., Chen X. et al. Prevalence and genotypes of anal human papillomavirus infection among HIV-positive vs. HIV-negative men in Taizhou, China // *Epidemiol Infect.* 2019. Vol. 147. e117.
11. Cancelas O.A., Freitas D.M., González P.A., Castro P.S., Fernández C.R., Díaz I.M., Hermida O.A., Dios D.P., Posse L.J. Concordance between oral and anal human papillomavirus infection in HIV-infected men who have sex with men // *Oral. Dis.* 2020. Vol. 26, No. 1. P. 224–227.
12. Chikandiwa A., Pisa P.T., Chersich M.F., Muller E.E., Mayaud P., Delany-Moretlwe S. Oropharyngeal HPV infection: prevalence and sampling methods among HIV-infected men in South Africa // *Int. J. STD AIDS*. 2018. Vol. 29, No. 8. P. 776–780.
13. Badial R.M., Dias M.C., Stuqui B. et al. Detection and genotyping of human papillomavirus (HPV) in HIV-infected women and its relationship with HPV/HIV co-infection // *Medicine (Baltimore)*. 2018. Vol. 97, N 14. e9545.
14. Adler D.H., Wallace M., Bennie T. et al. Cumulative Impact of HIV and Multiple Concurrent Human Papillomavirus Infections on the Risk of Cervical Dysplasia // *Adv. Virol.* 2016. 7310894.
15. Gaester K., Fonseca L.A., Luiz O. et al. Human papillomavirus infection in oral fluids of HIV-1-positive men: prevalence and risk factors // *Sci. Rep.* 2014. Vol. 4. P. 6592.
16. Quinn R., Salvatierra J., Solari V., Calderon M., Ton T.G., Zunt J.R. Human papillomavirus infection in men who have sex with men in Lima, Peru // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2012. Vol. 28, No. 12. P. 1734–1738.
17. Sadlier C., Sheils O., Bergin C. HPV Infection and Prevention of HPV Infection in Men Who Have Sex with Men (MSM), Human Papillomavirus — Research in a Global Perspective, Rajamanickam Rajkumar. *Intech. Open*. 2016. <https://www.intechopen.com/books/human-papillomavirus-research-in-a-global-perspective/hpv-infection-and-prevention-of-hpv-infection-in-men-who-have-sex-with-men-msm>.
18. Fontes A., Andreoli M.A., Villa L.L. et al. High specific immune response to a bivalent anti-HPV vaccine in HIV-1-infected men in São Paulo, Brazil // *Papillomavirus Res.* 2016. Vol. 2. P. 17–20.
19. Покровский В.И., Покровский В.В., Юрин О.Г. Клиническая классификация ВИЧ-инфекции // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2001. № 1. С. 7–10. [Pokrovsky V.I., Pokrovsky V.V., Yurin O.G. Clinical classification of HIV infection. *Epidemiology and infectious diseases*, 2001, No. 1, pp. 7–10 (In Russ.)].
20. Minkoff H., Zhong Y.E., Burk R.D., Palefsky J.M., Xue X., Watts D.H. et al. Influence of adherent and effective antiretroviral therapy use on human papillomavirus infection and squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-positive women // *The Journal of Infectious Diseases*. 2010. Vol. 201, No. 5. P. 681–690.

21. Vergori A., Garbuglia A. R., Piselli P., Del Nonno F., Sias C., Lupi F. et al. Oral human papillomavirus DNA detection in HIV-positive men: Prevalence, predictors, and co-occurrence at anal site // *BMC Infectious Diseases*. 2018. Vol. 18, No. 1. P. 25.
22. Ablanedo-Terrazas Y., Romero-Mora K., Gómez-Palacio M. et al. Prevalence and risk factors for oral human papillomavirus infection in Mexican HIV-infected men. Prevalencia y factores de riesgo para infección oral con virus de papiloma humano en hombres mexicanos con VIH // *Salud. Publica Mex*. 2018. Vol. 60, No. 6. P. 653-657.
23. Chuerduangphui J., Proyrungroj K., Pientong C. et al. Prevalence and anatomical sites of human papillomavirus, Epstein-Barr virus and herpes simplex virus infections in men who have sex with men, KhonKaen, Thailand // *BMC Infect. Dis*. 2018. Vol. 18, No. 1. P. 509.
24. Донников А.Е., Маркелов М.И., Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Котельникова А.В. и др. Анализ распространенности и вирусной нагрузки различных типов вируса папилломы человека в регионах Российской Федерации // *Акушерство и гинекология*. 2019. № 4. С. 39–47. [Donnikov A.E., Markelov M.I., Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Kotelnikova A.V. et al. Analysis of the prevalence and viral load of various types of human papillomavirus in the regions of the Russian Federation. *Obstetrics and gynecology*, 2019, Vol. 4, pp. 39–47 (In Russ.).]
25. Capra G., Giovannelli L., Matranga D. et al. Potential impact of a nonavalent HPV vaccine on HPV related low-and high-grade cervical intraepithelial lesions: A referral hospital-based study in Sicily // *Hum. Vaccin. Immunother*. 2017. Vol. 13, No. 8. P. 1839–1843.
26. Riethmuller D., Jacquard A.C., Lacau St., Guily J. et al. Potential impact of a nonavalent HPV vaccine on the occurrence of HPV-related diseases in France // *BMC Public Health*. 2015. Vol. 15. 453 p.
27. Gupta A.K., MacLeod M.A., Abramovits W. GARDASIL 9 (Human Papillomavirus 9-Valent Vaccine, Recombinant) // *Skinmed*. 2016. Vol. 14, No. 1. P. 33–37.
28. Ucciferri C., Tamburro M., Falasca K., Sammarco M.L., Ripabelli G., Vecchiet J. Prevalence of anal, oral, penile and urethral Human Papillomavirus in HIV infected and HIV uninfected men who have sex with men // *J. Med Virol*. 2018. Vol. 90, No. 2. P. 358–366.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 14.09.2020 г.

Авторство:

Вклад в концепцию и план исследования — М.Ю.Щелканов, Л.Ф.Скляр. Вклад в сбор данных — О.М.Григорян, О.В.Филиппова, Е.В.Гавро. Вклад в анализ данных и выводы — О.М.Григорян, Л.Ф.Скляр, С.Н.Бениова. Вклад в подготовку рукописи — О.М.Григорян, М.Ю.Щелканов.

Сведения об авторах:

Григорян Ованнес Мнацаканович — врач ультразвуковой диагностики государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2», Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; 690000, Владивосток, ул. Борисенко, д. 50; врач-уролог автономной некоммерческой организации «Региональный медицинский центр «Лотос»; 690014, Владивосток, ул. Гоголя, д. 41, аспирант Школы биомедицины федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный федеральный университет»; 690091, Приморский край, г. Владивосток, ул. Суханова, д. 8; e-mail: ov.grigorian@mail.ru; ORCID 0000-0003-3746-5875; SPIN-код: 3102-2994;

Скляр Лидия Федоровна — доктор медицинских наук, заместитель главного врача государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2», Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; 690000, Владивосток, ул. Борисенко, д. 50; профессор Школы биомедицины федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный федеральный университет»; 690091, Приморский край, г. Владивосток, ул. Суханова, д. 8; e-mail: lidiya.skyar@hotmail.com; ORCID 0000-0001-8466-2826; SPIN-код: 7001-8975; Филиппова Оксана Викторовна — биолог клинко-диагностической лаборатории автономной некоммерческой организации «Региональный медицинский центр «Лотос»; 690014, Владивосток, ул. Гоголя, д. 41; e-mail: alexahura@mail.ru;

Гавро Елена Витальевна — главный врач автономной некоммерческой организации «Региональный медицинский центр «Лотос»; 690014, Владивосток, ул. Гоголя, д. 41; e-mail: lotospk@mail.ru;

Бениова Светлана Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, главный врач государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2», Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; 690105, Владивосток, ул. Русская, д. 55; профессор Школы биомедицины федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный федеральный университет»; 690091, Приморский край, г. Владивосток, ул. Суханова, д. 8; e-mail: office@kklb2.ru; ORCID 0000-0002-8099-1267; SPIN-код: 9715-7742;

Щелканов Михаил Юрьевич — доктор медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией вирусологии Федерального научного Центра биологического разнообразия наземной биоты Восточной Азии Дальневосточного отделения Российской академии наук; ведущий научный сотрудник Национального научного Центра морской биологии Дальневосточного отделения Российской академии наук; заведующий лабораторией экологии микроорганизмов с Международным научно-образовательным Центром биологической безопасности Школы биомедицины федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный федеральный университет»; 690091, Приморский край, г. Владивосток, ул. Суханова, д. 8; e-mail: adorob@mail.ru; ORCID 0000-0001-8610-7623; SPIN-код: 5736-7230.