

Использование презервативов и риск генитальной папилломавирусной инфекции человека у молодых женщин

Рэйчел Л. Винер, доктор наук, Джеймс П. Хьюз, доктор наук, Цинхуа Фэн, доктор наук, Сандра О'Райли, бакалавр наук, доктор Нэнси Б. Кивиат, доктор Кинг К. Холмс, доктор наук, и Лаура А. Коутски, доктор наук

АННОТАЦИЯ

История вопроса

С целью исследования влияния использования мужских презервативов на риск передачи папилломавирусной инфекции человека (ВПЧ) от мужчины к женщине, существует необходимость в проведении долгосрочных исследований, непосредственно ориентированных на оценку временной связи между использованием презервативов и ВПЧ-инфекцией.

Методы

В исследовании были задействованы 82 студентки, вступившие в первый половой акт с мужчиной либо в ходе периода проведения исследования, либо в течение двух недель до включения в исследование. Сбор цервикальных и вульвовагинальных мазков для ДНК-исследования ВПЧ и мазков по Папаниколау, производился раз в четыре месяца. Раз в две недели девушки вносили данные о повседневном сексуальном поведении в электронные дневники. С целью оценки факторов риска в отношении ВПЧ-инфекции использовались модели пропорциональных рисков Кокса.

Результаты

Частота генитальной ВПЧ-инфекции составила 37,8 на 100 пациенто-лет риска среди женщин, чьи партнеры на постоянной основе пользовались презервативами в ходе полового акта на протяжении восьми месяцев в противовес 89,3 на 100 пациенто-лет риска среди женщин, чьи партнеры использовали презервативы менее чем в 5 процентах случаев (скорректированное отношение рисков, 0,3; 95 процентный доверительный интервал, от 0,1 до 0,6, скорректировано с учетом количества новых и количества предшествующих половых партнеров у мужчин). Аналогичная взаимосвязь наблюдалась в случаях, когда анализ ограничивался типами ВПЧ с высоким и низким риском, и ВПЧ 6, 11, 16, и 18 типов. У женщин, партнеры которых в 100 процентах случаев использовали презервативы, цервикальные плоскоклеточные внутриэпителиальные очаги поражения не наблюдались в течение 32 пациенто-лет риска, в то время как у женщин, чьи половые партнеры не использовали презервативы либо делали это на периодической основе, были зафиксированы 14 случаев выявления опухолей в течение 97 пациенто-лет риска.

Заключение

Среди женщин, начавших половую жизнь, постоянное использование презервативов их партнерами позволяет снизить риск цервикальной и вульвовагинальной ВПЧ-инфекции.

Из отделений эпидемиологии (Р.Л.В., С.О., Л.А.К.), биostatистики (Дж.П.Х.), и патологии (К.Ф., Н.Б.К.), и Центра по СПИДу и ЗППП (К.К.Х.), Вашингтонский университет, Сиэтл. Запросы на переиздание направлять доктору Винеру из Вашингтонского университета, Исследовательская группа по ВПЧ, Лейк Юнион Плейс, Офис 300, 1914 N. 34я Стрит, Сиэтл, Вашингтон 98103, либо на rlw@u.washington.edu

Медицинский журнал Новой Англии
2006;354:2645-54.

Авторское право © 2006 Медицинское общество Массачусетса.

Генитальные папилломавирусные инфекции человека (ВПЧ) распространены среди молодых женщин, ведущих половую жизнь,^{1,4} и определенные типы ВПЧ характеризуются причинно-следственной связью с анально-генитальными типами рака⁵ и кондиломами.⁶ Несмотря на наличие данных, свидетельствующий в пользу того, что использование презервативов мужчинами в значительной степени снижает риск передачи вируса иммунодефицита человека половым путем у женщин,⁷ данные по эффективности презервативов при снижении распространенности других инфекций, передающихся половым путем, носят более ограниченный характер.^{8,9} В частности, в рамках нескольких исследований было установлено, что использование презервативов мужчинами не снижает риск ВПЧ-инфекции у женщин,^{1,4,10-13} и в ходе недавних слушаний в Конгрессе на повестку дня был поставлен вопрос о смене Регламента Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов в отношении маркировки презервативов.¹⁴

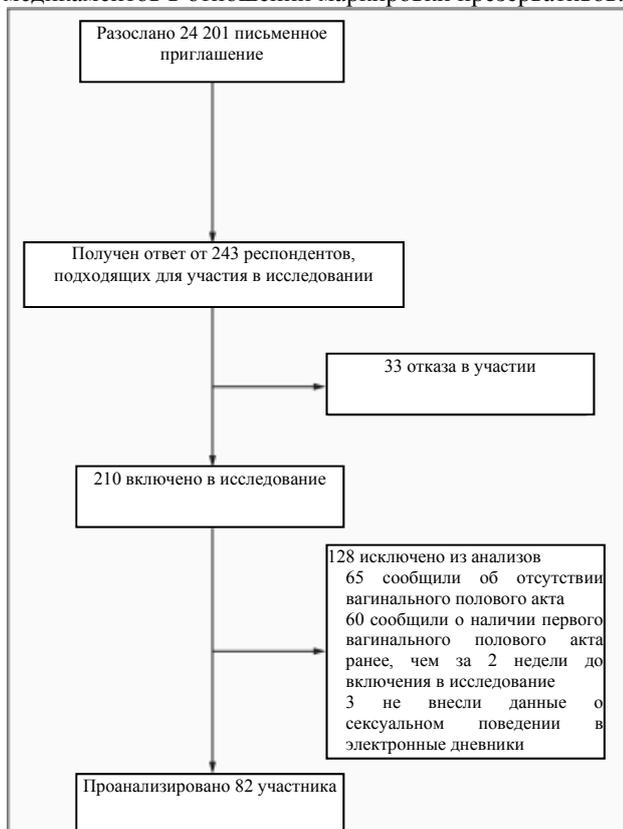


Рисунок 1. Включение и статус субъектов.

Для согласования с временным интервалом, который использовался при ведении дневников сексуального поведения в ходе последующего наблюдения, первая запись в дневниках включала две недели до включения в исследование. С целью ограничения анализов для подгруппы женщин с развернутой историей сексуальной активности, из анализа исключались женщины, у которых вагинальный половой акт происходил ранее двух недель до включения в исследование.

Тем не менее, большая часть данных по использованию презервативов и ВПЧ-инфекции поступили в рамках исследований методом поперечных срезов,^{10-13,15} и проспективные исследования, имеющиеся на данный момент, не были специально ориентированы на оценку использования презервативов.^{1,4} Наше долгосрочное исследование разработано для реализации более точной

оценки временной взаимосвязи между использованием презервативов и ВПЧ-инфекцией.

МЕТОДЫ

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

С целью ограничения отбора участников, в исследовании были задействованы студентки Вашингтонского университета в возрасте от 18 до 22 лет, которые прежде не вступали в вагинальный половой акт, или у которых он происходил с одним половым партнером-мужчиной в течение предшествующих трех месяцев. Помимо этого, у женщин должна была иметься шейка матки, на фоне отсутствия беременности, в удовлетворительном общем состоянии здоровья, с возможностью предоставления письменного информированного согласия. В виду того, что цель исследования состояла во включении в выборку здоровых женщин (нежели стоящих на учете в студенческой клинике в связи с гинекологическими проблемами), в период с декабря 2000 года по июнь 2005 года, нами были разосланы письма 24 201 женщинам, которые соответствовали возрастному критерию и указали свое имя в реестре. С учетом ограничивающего критерия отбора, мы предположили, что количество участников может быть малым в связи с количеством разосланных писем. Мы также предоставили информационные брошюры консультантам по контрацепции на базе студенческой медицинской клиники. Из 243 респондентов, подходящих для участия в исследовании, согласие на участие предоставили 210 женщин (86,4 процента) (Рис. 1). Протокол был утвержден экспертным советом организации на базе Вашингтонского университета.

Каждые две недели участницы вносили в электронный дневник данные о своем сексуальном поведении и проходили гинекологический осмотр каждые четыре месяца. Характеристика дневника была рассмотрена до этого.¹⁶ В дневнике были представлены ежедневные сведения о количестве вагинальных половых актов, частоте использования презервативов партнерами-мужчинами, а также данные о числе новых партнеров. Первая запись охватывала две недели до включения в исследование, последующие записи вносились с периодичностью раз в две недели. Отсутствующие записи в дневнике могли вноситься в течение четырех месяцев.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИЗМЕРЕНИЯ

В ходе каждого посещения клиники, фельдшер проводил личную беседу. После чего женщины проходили инструктаж по получению вагинального мазка с помощью дакронового тампона и размещению его в пробирке со средой для транспортировки образца с целью проведения анализа на ВПЧ. Затем фельдшер проводил стандартный гинекологический осмотр. При помощи дакронового тампона брались цервикальные и вульвовагинальные мазки, которые размещались в пробирке со средой для транспортировки образца с целью проведения анализа на ВПЧ. В ходе взятия мазка по Папаниколау (мазок из шейки матки), использовалась цитощетка для сбора клеточного материала из слизистой

оболочки канала шейки матки, и пластиковый шпатель для получения клеток из зоны перехода плоского эпителия в цилиндрический и во влагалищной части матки.

Тестирование образцов на ДНК ВПЧ производилось при помощи метода полимеразной цепной реакции (ПЦР).¹⁷ ДНК изолировался при использовании набора для анализа ДНК крови QIAamp (Qiagen) согласно протоколу производителя. Из каждого образца, 1/250 было амплифицировано и 10 мкл ПЦР-продукта точно наносились на нейлоновые фильтры и исследовались при помощи генерической пробы, маркированной биотином. Образцы, давшие положительный результат при использовании генерической пробы, далее типировались в ходе обратного анализа линий-точек (Молекулярные системы Roche). Позитивные образцы сперва одновременно амплифицировались для анализа ВПЧ и β -глобулина при использовании биотинилированных праймеров PGMY09/PGMY11 и PC04/GH20. Всего 70 мкл денатурированного ПЦР-продукта было добавлено в каждую ячейку планшета для типирования Amplicor, содержащего 3 мл предварительно нагретого раствора для гибридизации и полоски, содержащие пробы β -глобулина и ВПЧ-олигонуклеотида для 37 типов ВПЧ. Образцы с негативными результатами по β -глобулину рассматривались как несоответствующие для проведения тестирования. Если не предусмотрено иное, ПЦР-результаты для самостоятельно взятых мазков, а также цервикальных и вульвовагинальных мазков, полученных в клинических условиях, комбинировались с целью анализа зараженности и факторов риска генитальной инфекции. Лаборант цитологической лаборатории производил исследование всех мазков из шейки матки, патологом производился пересмотр всех мазков с патологическими данными. Классификация данных производилась по системе Бетезда¹⁸ как нормальные, атипичные, плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени либо же плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Анализ ограничивался исследованием женщин с как минимум одним последующим визитом после первого полового акта. Из исследования были исключены 65 женщин, которые заявили об отсутствии вагинального полового акта, 3 женщины, которые не внесли какие-либо сведения о половом поведении в свои электронные дневники, и 60 женщин, у которых первый половой акт имел место ранее двух недель до включения в исследование (Рис. 1).

Распространенность ВПЧ-инфекции определялась в виде первого положительного результата для специфического типа. Суммарная вероятность ВПЧ-инфекции определялась при использовании методов Каплана-Мейера. Время риска рассчитывалось от даты первого полового акта до первого выявления ВПЧ. Методы Каплана-Мейера также использовались для оценки суммарной вероятности наличия цервикального

плоскоклеточного интраэпителиального очага поражения с даты первого полового акта.

Для определения факторов риска в отношении ВПЧ-инфекции использовались маргинальные модели пропорциональных рисков Кокса¹⁹. Данные электронных дневников суммировались в виде переменных фактора риска на протяжении восьми месяцев до проведения анализа ВПЧ, в виду того, что большинство инфекций, связанных с первым партнером (до получения сведений о втором половом партнере) обнаруживались у женщины в течение 8 месяцев после первого полового акта. Исключались данные, внесенные менее чем за 20 дней до заданного визита, так как 20 дней представляли наименьший наблюдаемый интервал между временем, когда женщина вступила в первый половой акт и выявлением заражения ВПЧ-инфекцией в рамках данного исследования (Рис. 2). Время до наступления событий определялось с момента первого полового акта у женщины до выявления инфекции каждого типа ВПЧ либо последнего клинического визита, в отношении каждой женщины с учетом времени риска для каждого из 37 типов ВПЧ. Стратификация анализов производилась согласно типу ВПЧ, исходя из общего относительного риска по типам ВПЧ, предусматривая варьирование базовых рисков. Оценки устойчивой дисперсии были использованы для учета корреляции между субъектами. Анализы были ограничены интервалами, в рамках которых имел место половой акт.

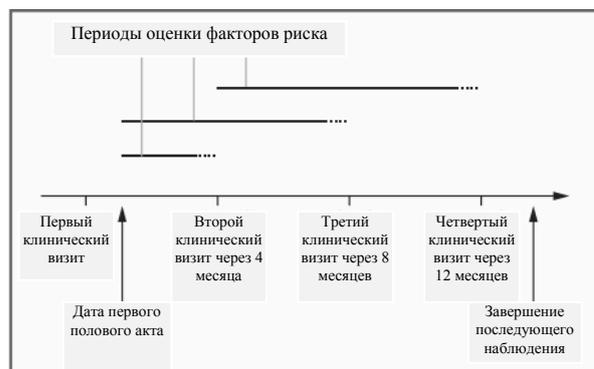


Рисунок 2. Время риска для ВПЧ, согласно моделям пропорциональных рисков Кокса

Клинические визиты производились с четырехмесячным интервалом. Дата первого полового акта представляет начало времени субъекта в отношении риска заражения ВПЧ-инфекции. Периоды оценки фактора риска совпадали с клиническими визитами, которые включали тестирование на ВПЧ и цервикальные плоскоклеточные интраэпителиальные очаги поражения. Пунктирные линии представляют задержки между периодами оценки фактора риска (20 дней для анализов ВПЧ-инфекции и 51 день для анализов цервикальных плоскоклеточных интраэпителиальных очагов поражения).

Потенциальные факторы риска включали общее количество вагинальных половых актов (непрерывная переменная), количество новых партнеров (0, 1, или >1), частоту использования презервативов партнерами (<5 процентов, от 5 до 49 процентов, от 50 до 99 процентов, или 100 процентов), статус полового партнера в плане

иссечения крайней плоти (крайняя плоть иссечена, не иссечена, неизвестно), и количество предшествующих половых партнеров у мужчины (0, ≥ 1 , или неизвестно). Частота использования презервативов рассчитывалась посредством деления числа презервативов, использованных в ходе вагинальных половых актов, на количество вагинальных половых актов в ходе восьмимесячного периода исследования. Если в ходе восьмимесячного периода регистрировалось несколько половых партнеров, данные по иссечению крайней плоти и количеству предшествующих половых партнеров суммировались (Таблица 1). Процент дней, по которым отсутствовали записи в дневнике, рассчитывался для оценки потенциального искажения, создаваемого за счет отсутствующих данных. Влияние частоты использования презервативов оценивалось на основании многомерного анализа с включением других переменных, которые были значимыми ($P < 0,10$) в контексте одномерных анализов. Аналогичные анализы производились с целью оценки факторов риска для типов ВПЧ с высоким риском (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 67, 68, 73, и 82),^{20,21} типов с малым риском (6, 11, 40, 42, 54, 55, 57, 61, 62, 64, 69, 70, 71, 72, 81, 83, 84, и СР6108),^{20,21} и типов 6, 11, 16, и 18 (которые включены в испытания четырехвалентной вакцины²²). Для оценки варьирования влияния использования презервативов на риск ВПЧ в зависимости от расположения в половых путях, сходные анализы были реализованы с целью анализа факторов риска по впервые выявленным цервикальным и вульвовагинальным инфекциям.

В рамках субанализов, субъекты, чьи партнеры пользовались презервативами в 100 процентах случаев, разделились на две категории на основании своих ответов на вопрос «Соприкасался ли член вашего партнера со входом во влагалище?» Если субъекты всегда отвечали «нет» в отношении каждого вагинального полового акта в ходе восьмимесячного периода, они фиксировались следующим образом: «отсутствие вагинальных половых актов без презерватива». Анализы производились согласно тому, как было указано выше, в рамках пяти категорий частоты использования презервативов (100 процентов - отсутствие вагинальных половых актов без презерватива, 100 процентов с определенной либо неустановленной частотой вагинальных половых актов без презервативов, и три группы ниже 100 процентов, как описано выше).

Аналогичным образом, модели пропорциональных рисков Кокса использовались при определении факторов риска с целью выявления частоты возникновения цервикальных плоскоклеточных внутриэпителиальных очагов поражения в течение восьми месяцев перед взятием мазка из шейки матки (на основании предшествующих заявлений о том, что большинство очагов поражения образуются непосредственно после

возникновения инфекции²³). Была включена 51-дневная задержка перед каждым визитом, так как 51 день представлял наименьший интервал наблюдения между временем, когда у женщины происходил первый вагинальный половой акт и датой первичного обнаружения очага поражения в рамках данного исследования. Сведения по данным субъектам цензурировались после первичного выявления поражения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний (\pm CO) возраст 82 субъектов на момент включения в исследование составляли $19,3 \pm 0,7$ лет. Субъектами были совершены 709 визитов. Средняя длительность последующего наблюдения составила $33,9 \pm 11,8$ месяцев, среднее время визитов по каждой женщине составило $8,6 \pm 2,9$, и медиана времени между визитами составляла 4,1 месяц. Были внесены 90,7 процентов данных в дневники, и данные по использованию презервативов были внесены по 99,3 процентам дней, по которым был зафиксирован половой акт.

12-месячная кумулятивная частота возникновения первой ВПЧ-инфекции после первого полового акта составила 37,2 процента (95-процентный доверительный интервал, от 27,2 до 49,4 процента). В сумме были выявлены 126 случаев инфекций специфического типа у 40 женщин после первого полового акта (Таблица 2). Впервые инфекции были выявлены у трех женщин после их первого полового акта, включая один позитивный результат на ВПЧ 51 типа, один ВПЧ 6 типа, и один – для ВПЧ 40, 61 и 66 типов. 24-месячная кумулятивная распространенность цервикальных плоскоклеточных внутриэпителиальных очагов поражения составила 15,0 процентов (95-процентный доверительный интервал, от 8,3 до 26,2 процентов). Впервые опухоли были выявлены у 15 женщин, ведущих половую жизнь, включая 1 поражение высокой степени, и 14 поражений низкой степени.

Данные о новых партнерах за предшествующие восемь месяцев ассоциировались с возросшим риском заражения ВПЧ-инфекцией. Более частое использование презервативов партнерами, а также отсутствие предшествующих половых актов, оба связаны со снижением риска (Таблица 3). Количество случаев вагинальных половых актов не носило показательный характер (отношение рисков в отношении каждого дополнительного случая, 1,0; 95-процентный доверительный интервал, от 0,99 до 1,01) для тех случаев, чьи партнеры имели иссеченную крайнюю плоть (отношение рисков при сравнении с теми, чьей партнер не имел иссеченную крайнюю плоть, 0,7; 95-процентный доверительный интервал, от 0,3 до 1,5), и процент отсутствующих дней.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕЗЕРВАТИВОВ И РИСК ГЕНИТАЛЬНОЙ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ЧЕЛОВЕКА У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН

Таблица 1. Распространенность типоспецифических ВПЧ-инфекций и цервикальных плоскоклеточных внутриэпителиальных очагов поражения, выявленных у 82 женщин с даты первого полового акта, согласно обозначенным факторам риска.

Фактор риска*	Кол-во впервые выявленных типоспецифических ВПЧ-инфекций†	Кол-во женщин в группе риска‡	Кол-во в пациенто-лет в группе риска§	Индекс/100 пациенто-лет в группе риска	Кол-во впервые выявленных цервикальных плоскоклеточных внутриэпителиальных очагов поражения†	Кол-во женщин в группе риска‡	Кол-во в пациенто-лет в группе риска§	Индекс/100 пациенто-лет в группе риска
Кол-во новых партнеров								
0	18	54	71,2	25,3	2	52	67,8	3,0
1	61	76	53,3	114,5	5	77	46,9	10,7
>1	43	24	19,2	224,4	7	22	14,6	47,9
Частота использования презервативов партнерами								
100%	12	42	31,7	37,8	0	39	32,1	0
От 50 до 99%	27	48	43,4	62,3	6	46	35,0	17,1
От 5 до 49%	50	36	31,3	159,9	4	31	24,8	16,2
<5%	33	38	36,9	89,3	4	41	37,0	10,8
Количество предыдущих партнеров у половых партнеров¶								
0	0	14	20,0	0	0	14	20,1	0
≥1	49	47	66,3	73,9	5	47	62,3	8,0
Неизвестно	73	40	57,3	127,5	9	38	46,8	19,2
Иссечение крайней плоти половых партнеров¶								
Крайняя плоть иссечена	81	57	97,3	83,3	3	55	86,6	3,5
Не иссечена	27	20	23,2	116,6	7	19	20,9	33,5
Неизвестно	14	23	23,2	60,4	4	24	21,6	18,5
Количество вагинальных половых актов								
<26	70	71	69,6	100,6	7	64	68,0	10,3
≥26	52	51	74,0	70,2	7	49	61,2	11,4

* Факторы риска суммировались в течение восьми месяцев перед каждым визитом при использовании данных, представленных в электронных дневниках согласно протоколу исследования.

† Случае, выявляемые в ходе визитов, при которых вагинальные половые акты не были зафиксированы за предшествующие восемь месяцев, были исключены из исследования. Анализы включают 122 впервые выявленные типоспецифические ВПЧ-инфекции (4 из 126 инфекций были выявлены в ходе визитов, при которых за предшествующие восемь месяцев отсутствовали вагинальные половые акты) и 14 впервые выявленных цервикальных плоскоклеточных внутриэпителиальных очагов поражения (1 из 15 очагов поражений были выявлены в ходе визитов, при которых за предшествующие восемь месяцев отсутствовали вагинальные половые акты). Медиана времени с первого выявления цервикального ВПЧ (с типом, выявленным одновременно с первым цервикальным очагом поражения) до развития впервые выявленного цервикального очага поражения составила 4,3 месяца (интерквартильный размах, от 0,3 до 7,6). Среди данных поражений, семь разрешились самостоятельно, три были подвержены лечению, и четыре требовали последующего наблюдения. Из 14 образцов цервикальных мазков у женщин с впервые выявленными цервикальными плоскоклеточными внутриэпителиальными очагами поражения, 10 были позитивными в отношении нескольких типов ВПЧ (71,4 процента), включая 7, которые дали позитивный результат исключительно в отношении типов высокого риска, 2 дали позитивный результат по типам низкого риска, и 5 были положительными для типов и высокого, и низкого риска. В виду того, что ПЦР-анализ тканей для биопсии не производился, нет возможности определить какие типы ВПЧ присутствовали в цервикальных очагах поражения.

‡ В виду того, что факторы риска зависели от времени, женщины могли переходить между группами риска в течение исследования. К примеру, женщина, сообщившая о 100 использовании презерватива ее партнером за восемь месяцев до некоторых визитов, и об использовании презервативов в 50-99 процентах случаев за восемь месяцев до некоторых визитов, с учетом времени риска может входить в обе категории, как 100-процентное использование презервативов и использование презервативов в 50-99 процентах случаев. Таким образом, общее число женщин во всех категориях данного фактора риска превышает 82.

§ Время риска исключает визиты, при которых не были зафиксированы половые акты за предшествующие восемь месяцев. Для оценки впервые выявленных типоспецифических ВПЧ-инфекций, в день последнего визита данные женщин были цензурированы. Для оценки впервые выявленных цервикальных плоскоклеточных внутриэпителиальных очагов поражения данные женщин цензурировались после первого выявления очагового поражения либо в день последнего визита.

¶ Данные в отношении партнеров субъектов основаны на отчете субъекта. Если в статусе партнера указывается отсутствие иссечения крайней плоти, то переменная обозначается как «крайняя плоть не иссечена». Если установлено, что у партнера иссечена крайняя плоть, то переменная обозначается как «крайняя плоть иссечена». В ином случае, переменная обозначается как «неизвестно либо нет ответа». Если все партнеры заявили об отсутствии предшествующих половых партнеров, переменная обозначается как «0». Если партнер сообщил о неизвестном количестве половых партнеров, либо ответ не был предоставлен субъектом, переменная обозначалась как «неизвестно либо нет ответа». В ином случае, переменная обозначается как «1 и более». Среднее число количества половых актов, зафиксированных в течение восьми месяцев до каждого визита, составило 26 (интерквартильный размах, от 8 до 51), за исключением визитов, при которых за предшествующие восемь месяцев половые акты отсутствовали.

Таблица 2. Типоспецифическая распространенность генитальной ВПЧ-инфекции, выявленная у 82 женщин со дня первого полового акта.*

Тип ВПЧ	Кол-во инфекций	Индекс/100 пациенто-лет в группе риска †
Высокий риск		
16	11	7,6
39	7	4,7
51	7	4,7
56	7	4,7
67	7	4,5
52	6	3,9
53	6	3,9
59	6	3,8
66	4	2,6
82	3	2,0
18	3	1,9
45	3	1,9
31	2	1,3
33	2	1,3
35	1	0,6
58	1	0,6
68	1	0,6
73	1	0,6
26	0	0
Низкий риск		
84	14	9,8
42	6	4,0
6	6	3,9
CP6108	5	3,3
62	5	3,2
54	3	1,9
55	3	1,9
40	2	1,3
11	1	0,6
61	1	0,6
81	1	0,6
83	1	0,6
57	0	0
64	0	0
69	0	0
70	0	0
71	0	0
72	0	0

* В итоге было выявлено 126 случайных типоспецифических ВПЧ-инфекций у 40 женщин со дня их первого полового акта. Среди данных инфекций, 40 (31,7 процента) были установлены на основании позитивных результатов исключительно при анализе мазков, полученных в клинических условиях (цервикальные или вульвовагинальные), 4 (3,2 процента) на основании позитивных результатов исключительно при анализе мазков, полученных самостоятельно, и 82 (65,1 процента) на основании позитивных результатов для обоих типов анализа. Среднее число типов, выявленных у каждой женщины, составило три (варьируясь от одного до восьми).

† Время риска рассчитывалось от дня первого полового акта и до даты выявления типоспецифической ВПЧ-инфекции либо даты последнего клинического визита.

В рамках многофакторной модели, две категории, связанные с количеством предыдущих партнеров у мужчины («1 и более» и «неизвестно») были объединены в одну категорию в виду первичного выявления инфекций среди женщин, чьи партнеры имели одного, более чем одного или неизвестно число предшествующих партнеров, в противовес женщинам, чьи мужчины прежде не имели половых партнеров.

Женщины, чьи партнеры использовали презервативы в 100

процентах случаев за предшествующие восемь месяцев, были подвержены меньшему риску заражения ВПЧ по сравнению с теми, чьи партнеры использовали презервативы менее чем в 5 процентах случаев (Таблица 3). Линейный качественный дозозависимый эффект наблюдался в виду того, что риск заражения ВПЧ-инфекцией снижался с ростом процента использования презервативов в ходе полового акта ($P=0,005$ согласно критерию хи-квадрата). Аналогичные тенденции наблюдались в рамках анализа факторов риска для типов ВПЧ с высоким риском, типов ВПЧ с низким риском и ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов (Таблица 4) и в отношении распространенности цервикальной и вульвовагинальной ВПЧ-инфекции. Среди подгруппы женщин, сообщивших о 100-процентном использовании презервативов их партнерами за предшествующие восемь месяцев, связь между использованием презервативов и ВПЧ-инфекцией была аналогичной, несмотря на наличие незащищенного генитального телесного контакта.

Несмотря на то, что впервые выявленные цервикальные плоскоклеточные внутриэпителиальные очаги поражения характеризовались положительной связью с появлением новых половых партнеров, обусловленность с обозначенными категориями использования презервативов не была значительной (Таблица 3). Вместе с тем, как демонстрирует Таблица 1, в течение 32 пациенто-лет риска у женщин, которые сообщили о 100-процентном использовании презервативов их партнерами за предшествующие восемь месяцев, очаги поражения не наблюдались, в то время как на протяжении 7 пациенто-лет риска у женщин, заявивших о непостоянном использовании презервативов или об их отсутствии, были выявлены 14 очагов поражения. Количество предшествующих партнеров у мужчины, число вагинальных половых актов, иссечение крайней плоти и процент отсутствующих записей в дневнике по дням оказались несущественными.

ОБСУЖДЕНИЕ

Предшествующие исследования указывают на то, что использование презервативов мужчинами дает женщинам несущественную защиту от генитальной ВПЧ-инфекции.^{1,4,10-13} Результаты нашего исследования, которое было специально разработано для сбора подробных и текущих данных об использовании презервативов, свидетельствуют о том, что мужские презервативы позволяют эффективно снизить риск передачи ВПЧ-инфекции от мужчины к женщине.

Таблица 3. Отношение рисков для взаимосвязи между поведенческими факторами риска и первичного выявления ВПЧ-инфекций и первичного выявлениями цервикальных плоскоклеточных внутриэпителиальных очагов поражения.*

Фактор риска	Отношение рисков (95% ДИ)	P-значение	Скорректированное отношение рисков (95% ДИ)†	P-значение
ВПЧ-инфекция				
Частота использования презерватива партнером‡				
<5%	1,0§		1,0§	
От 5 до 49%	1,8 (0,95–3,4)	0,07	1,0 (0,5–1,8)	0,92
От 50 до 99%	0,7 (0,3–1,4)	0,30	0,5 (0,3–0,9)	0,02
100%	0,4 (0,2–0,95)	0,04	0,3 (0,1–0,6)	0,003
Количество новых половых партнеров				
0	1,0§	1,0§		
1	5,6 (2,7–11,6)	<0,001	4,8 (2,4–9,7)	<0,001
>1	9,5 (4,3–21,1)	<0,001	6,9 (2,9–16,0)	<0,001
Количество предшествующих половых партнеров у мужчины				
≥1 или неизвестно	1,0§	1,0§		
Отсутствуют	0,0 (0–0,2)¶	<0,001¶	0,0 (0–0,2)¶	<0,001¶
Цервикальные плоскоклеточные внутриэпителиальные очаги поражения				
Частота использования презерватива партнером ‡				
<5%	1,0§	1,0§		
От 5 до 49%	1,7 (0,3–8,2)	0,51	0,5 (0,1–3,2)	0,42
От 50 до 99%	1,6 (0,4–5,8)	0,50	0,9 (0,2–3,6)	0,87
100%	0,0 (0–1,8)¶	0,08¶	0,0 (0–1,8)¶	0,08¶
Количество новых половых партнеров				
0	1,0§		1,0§	
1	5,9 (1,1–30,5)	0,03	6,5 (1,3–32,1)	0,02
>1	16,6 (3,7–75,0)	<0,001	23,3 (3,1–174,5)	0,002

* Факторы риска суммировались в ходе восьми месяцев перед каждым визитом при использовании данных, представленных в электронных дневниках согласно протоколу исследования.

† Скорректированное отношение рисков было представлено в отношении всех переменных модели.

‡ Частота использования презервативов рассчитывалась посредством деления числа случаев использования презервативов, используемых в ходе половых актов, на количество половых актов за предшествующие восемь месяцев.

§ Данная группа служила в качестве контрольной группы.

¶ Точный, нескорректированный 95-процентный доверительный интервал для отношения рисков при сравнении женщин, сообщивших об отсутствии предшествующих половых партнеров у мужчины за предшествующие восемь месяцев, с теми, кто сообщил о наличии одного, нескольких либо неизвестного числа половых партнеров у мужчины, составил от 0 до 0,2 (P<0,001). К сожалению, отсутствуют методы для расчета точных скорректированных доверительных интервалов в рамках данной ситуации.

¶ Точный, нескорректированный 95-процентный доверительный интервал для отношения рисков при сравнении женщин, сообщивших о 100-процентном использовании презервативов за предшествующие восемь месяцев, по сравнению с теми, кто заявили о менее 5-процентном использовании презервативов, составил от 0 до 1,8 (P = 0,08). К сожалению, отсутствуют методы для расчета точных скорректированных доверительных интервалов в рамках данной ситуации.

Женщины, чьи партнеры использовали презервативы в ходе всех вагинальных половых актов за предшествующие восемь месяцев, были на 70 процентов менее подвержены риску приобретения новой инфекции, нежели те женщины, чьи партнеры пользовались презервативами менее чем в 5 процентах случаев, после поправки на число новых партнеров и расчетное число предшествующих партнеров мужчины. Даже женщины, чьи партнеры использовали презервативы более

чем в половине случаев, характеризовались 50-процентным снижением риска, по сравнению с теми, кто использовал презервативы в менее чем 5 процентах всех случаев.

Конструктивная особенность, присущая исключительно нашему исследованию, позволяет прояснить, почему мы выявили существенную обратную связь между частотой использования презервативов и ВПЧ инфекция, в отличие от предшествующих исследований.

Таблица 4. Отношение рисков для взаимосвязи между частотой использования презервативов партнерами и выявлением ВПЧ-инфекций, учитывая тип ВПЧ.*

Частота использования презерватива партнером	Скорректированное отношение рисков†		
	ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типа	ВПЧ типы с высоким риском‡	ВПЧ типы с низким риском§
<5%	1,0	1,0	1,0
От 5 до 49%	0,7	1,0	1,0
От 50 до 99%	0,1	0,3	0,8
100%	0,4	0,3	0,3

* Факторы риска суммировались на протяжении восьми месяцев перед каждым визитом, основываясь на информации, представленной в электронных дневниках согласно протоколу исследования. Частота использования презервативов рассчитывалась посредством деления числа использования презервативов, используемых в ходе вагинальных половых актов, на количество половых актов за период исследования.

† Отношение рисков было скорректировано с учетом числа новых партнеров и оцениваемого числа предшествующих половых партнеров мужчины.

‡ Выявленные типы ВПЧ с высоким риском включали 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 67, 68, 73, и 82.

§ Выявленные типы ВПЧ с низким риском включали 6, 11, 40, 42, 54, 55, 61, 62, 81, 83, 84, и CP6108.

В первую очередь, долгосрочный дизайн позволил нам оценить временную связь между использованием презервативов и ВПЧ-инфекцией. Исследования методом поперечных срезов с определением ранее диагностированной инфекции могут быть недостоверными, в виду отсутствия возможности уточнить временную последовательность и того, что определение большинства ВПЧ-инфекций носит временный характер.^{2,4} Во-вторых, предшествующие исследования (включая наше предыдущее долгосрочное исследование в различных группах женщин¹) характеризовались опорой на обобщенные характеристики использования презервативов, такие как «всегда» либо «всегда или изредка», в противовес «никогда» или «никогда или изредка», по прошествии месяцев или лет. За счет еженедельного сбора информации, мы снизили вероятность погрешности измерений, повысив точность определения частоты использования презервативов. Более того, опыт показывает, что авторизированные опросные листы позволяют получить более точные сведения о личной жизни, нежели беседы.^{24,25} За счет электронных дневников мы стремились снизить вероятность систематической ошибки сообщения информации пациентом касательно социальных предпочтений (такие как завышение показателей использования презервативов), которые смогут снизить правдивость анализа влияния презервативов. Попросив женщин предоставить сведения о своих партнерах, мы также минимизируем вероятность искажения сведений о своих половых партнерах, так как женщины более склонны использовать презервативы с партнерами, которых они рассматривают как «несущих риск».²⁶ Действительно, женщины, сообщившие о наличии одного и более предшествующих половых партнеров у мужчины, были более склонны к использованию презервативов, нежели те, чьи мужчины были девственниками. И хотя идеальный вариант предполагает определение ВПЧ-статуса всех партнеров-мужчин, отсутствие инфекций у женщин, вступивших в половой акт с мужчинами-девственниками, свидетельствует о том, что данная переменная служит значимым показателем инфекционного статуса партнера в университетской среде. И наконец, с учетом представленной распространенности ВПЧ-инфекции среди женщин, ведущих половую жизнь, мы ограничили наш анализ

факторами риска для женщин, которые впервые вступили в половой акт за две недели до включения в исследование, либо в ходе проведения исследования. Включение женщин с минимальным предшествующим воздействием позволило удостовериться в том, что группа была чувствительна к новым инфекциям, а также в том, что инфекции, выявленные в ходе последующего наблюдения, несли первичный характер. Мы также проследили за обратной связью между частотой использования презервативов и распространенностью цервикальных плоскоклеточных внутриэпителиальных очагов поражения, однако, на фоне отсутствия существенной связи между предварительно обозначенными категориями использования презервативов. Тем не менее, у женщин, сообщивших о 100-процентном использовании презервативов их партнерами за предшествующие восемь месяцев, первично выявленные опухоли не наблюдались, в то время как у женщин, чьи партнеры использовали презервативы менее стабильно или вообще ими не пользовались (однако данное исследование проводилось по завершении исследования), были выявлены 14 очагов поражения (14,5 на 100 пациенто-лет риска). И хотя данная тенденция согласовывается с предшествующими данными, свидетельствующими о том, что использование презервативов мужчинами для некоторых женщин представляет защиту от цервикальной неоплазии высокой степени^{27,28} и инвазивного рака,^{29,30} для определения значимости наблюдаемой тенденции, связанной со 100-процентным использованием презервативов, требуется больший объем данных.

Несмотря на тот факт, что наша первичная цель состояла в определении частоты использования презервативов в связи с ВПЧ-инфекцией, мы также были заинтересованы в том, может ли незащищенный генитальный контакт без проникновения снизить эффективность презервативов. Вопрос «Соприкасался ли член вашего партнера со входом во влагалище?» был направлен на установление частоты незащищенного генитального контакта, с учетом минимального времени, требуемого для ведения записей в дневнике. Женщины, сообщившие о 100-процентном использовании презервативов и партнерами и отсутствии генитального телесного контакта, а также теми, кто сообщил о наличии определенного или неопределенного количества подобных контактов, характеризовались сходными показателями возникновения ВПЧ-инфекции. Таким образом, либо наш вопрос был недостаточно деликатным, либо специфический маркер незащищенного генитального контакта или отдельные случаи телесного контакта оказались не показательными в плане передачи ВПЧ от мужчины к женщине. Вопросы касательно разрыва презерватива или соскальзывания³¹ (распространенные проблемы среди неопытных партнеров³²) могут иметь важную роль, однако данные показатели могут в большей мере соотноситься с инфекциями, передающимися в первую очередь через выделения.

Следует также отметить определенные ограничения в рамках исследования. В первую очередь, сложно определить оптимальный период времени для оценки факторов риска при заражении ВПЧ-инфекцией. По прошествии времени, 20-дневный период задержки был подходящим не только в виду того, что он представлял минимальный период времени между первым половым актом и диагностированием ВПЧ-инфекции в рамках данного исследования, но также и потому, что он охватывает временной диапазон для созревания и дифференцировки эпителиальных клеток,³³ клеточные события, требуемые для репликации ВПЧ.³⁴ Несмотря на тот факт, что восьмимесячный период был использован в связи с тем, что большинство первичных инфекций, связанных с первым половым партнером, имели место в данном временном промежутке, не все партнеры были носителями инфекции, инфекционный статус партнера может меняться, и заражение может произойти в любой момент времени в рамках восьмимесячного периода. Если инфекция имела место ранее, к примеру, использование презервативов в ходе полового акта было зафиксировано позднее, то данное явление может оказаться не связанным с ВПЧ-статусом, и таким образом, истинная эффективность презервативов будет искажена.

Следует добавить, что предоставление неполных данных могло создать ошибочную классификацию частоты использования презервативов, хотя данный

эффект, вероятно, носил минимальный характер, учитывая малый процент дней с отсутствующими данными в плане сексуального поведения. Неполное последующее наблюдение, задержка либо отсутствие последующих визитов представляли потенциальные источники погрешности. К примеру, последствия краткой продолжительности могли быть упущены в связи с менее частым последующим наблюдением, что потенциально ведет к недооценке кумулятивной частоты возникновения инфекций и очагов поражения. Тем не менее, когда мы проводили сравнение женщин со средними интервалами посещений, составивших менее четырех месяцев, с теми, чьи интервалы составляли четыре и более месяцев, наблюдаемые показатели ВПЧ-инфекции были сходными ($P=0,43$). При сопоставлении с женщинами, которые в конечном итоге выбыли из наблюдения, и теми, кто продолжал наблюдаться, прослеживались аналогичные показатели ВПЧ-инфекции в ходе исследования ($P=0,56$).

И наконец, несмотря на тот факт, женщины в начале половой жизни в рамках нашей когорты, сообщили о среднегодовом количестве половых актов (48) и среднегодовом количестве новых партнеров (1), что согласовывалось с данными масштабного национального исследования случайной выборки женщин из той же возрастной группы,³⁵ полученные нами результаты не могут быть распространены в отношении женщин из старшей возрастной группы либо с более низким социально-экономическим статусом.

Наше исследование демонстрирует обратную временную связь между частотой использования презервативов мужчинами и риском возникновения ВПЧ-инфекции у женщин. Связь была устойчивой и возрастала с увеличением частоты использования презервативов, что свидетельствует о причинно-следственном, защитном эффекте. С учетом того, что ВПЧ может передаваться в ходе сексуального контакта без проникновения как у мужчин¹, так и у женщин³⁶, а также о том, что использование презервативов также может быть нерегулярным, не вызывает удивления тот факт, что инфекция была выявлена среди женщин, заявивших об использовании презервативов на постоянной основе. Тем не менее, факт того, что женщины в данной группе, прежде не ведшие половую жизнь и не сталкивающиеся с использованием презервативов, имели возможность снизить риск заражения ВПЧ-инфекцией за счет постоянного использования презервативов мужчинами, звучит обнадеживающе. Более того, наши результаты свидетельствуют о том, что постоянное использование презервативов одновременно обеспечивает защиту от типов ВПЧ с высоким и низким риском. Даже после того, как четырехвалентная вакцина для ВПЧ 6, 11, 16, и 18 типов станет доступной, постоянное использование презервативов мужчиной поможет защитить

женщину от инфекции с участием других типов ВПЧ с высоким риском, которые подвергают их риску возникновения цервикального рака.

При поддержке грантов (R01-A138383 и T32-AI007140-24) Национального института аллергии и инфекционных заболеваний. Фрагмент работы был представлен на 16 совещании международного общества, проводимого раз в два года, по вопросам исследования заболеваний, передающихся половым путем, Амстердам, Нидерланды, 10–13 июля 2005 года.

Доктор Винер сообщил о получении гонорара за консультации от компании «Merck»; доктор Холмс получил гонорары за работу в консультативном совете компаний «Merck» и «GlaxoSmithKline»; и доктор Коутски получил финансирование научных исследований от компании «Merck». Другие потенциальные источники конфликта интересов в связи с данной статьей не наблюдались.

Мы признательны доктору Томасу Коупселлу, магистру здравоохранения, за его критический разбор рукописи, и Марше Везе за оказанное содействие при редакции документа.

Список литературы

1. Винер Р.Л., Ли С.К., Хьюз Дж.П., Адам Д.Е., Кивиаг Н.Б., Коутски Л.А. Генитальная папилломавирусная инфекция человека: показатели и факторы риска в группе студентов университета. *Американский журнал эпидемиологии* 2003; 157:218-26. [Ergatum, Американский журнал эпидемиологии 2003;157:858.]
2. Вудман К.Б., Коллинз С., Винтер Х., и др. Естественная история цервикальной папилломавирусной инфекции человека у молодых женщин: долгосрочное когортное исследование. *Lancet* 2001; 357:1831-6.
3. Мосцицкий А.Б., Хиллс Н., Шибоски С., и др. Риски первичного заражения папилломавирусной инфекцией человека и развитие плоскоклеточных интраэпителиальных очагов поражения у молодых женщин. *JAMA* 2001; 285:2995-3002.
4. Хо Дж.Й.Ф., Биерман Р., Бирдсли Л., Чанг К.Дж., Бурк Р.Д. Естественная история цервикальной папилломавирусной инфекции человека у молодых женщин. *Медицинский журнал Новой Англии* 1998;338:423-8.
5. Бош Ф.Кс., Манос М.М., Манос ММ, Муньос Н., и др. Распространенность папилломавируса человека при цервикальном раке: глобальный обзор. *Журнал Национального института рака* 1995;87:796-802.
6. Грир К.Е., Вилер К.М., Ладнер М.Б., и др. Распределение папилломавируса человека (ВПЧ) по типам и серологический ответ на вирусоподобные частицы ВПЧ 6 типа среди пациентов с остроконечной кондиломой. *Журнал клинической микробиологии* 1995;33: 2058-63.
7. Веллер С., Дэвис К. Эффективность презервативов при снижении заражения ВИЧ при разнополюх контактах. Системный обзор базы данных Кокрана 2002;1: CD003255.
8. Холмс К.К., Левин Р., Вивер М. Эффективность презервативов в предотвращении инфекций, передающихся половым путем. *Вестник Всемирной организации здравоохранения* 2004;82:454-61.
9. Зенилман Дж.М., Вайсман К.С., Ромпало А.М., и др. Роль презервативов в предотвращении ЗППП: достоверность самостоятельно предоставленных данных об использовании презервативов. *Заболевания, передающиеся половым путем* 1995;22:15-21.
10. Дэвидсон М., Шнайцер П.Г., Бульков Л.Р., и др. Распространенность цервикальной инфекции с папилломавирусами человека и цервикальная дисплазия у коренного населения (женщин) Аляски. *Журнал инфекционных заболеваний* 1994;169:792-800.
11. Джемисон Дж.Х., Каплан Д.В., Хамман Р., Игар Р., Бич Р., Дуглас Дж.М. Спектр генитальный папилломавирусных инфекций человека у девушек-подростков. *Заболевания, передающиеся половым путем* 1995;22:236-43.
12. Янг Т.К., Макникол П., Бове Дж. Факторы, связанные с папилломавирусной инфекцией человека, выявленной посредством полимеразной цепной реакции у женской популяции коренного и некоренного городского населения Канады. *Заболевания, передающиеся половым путем* 1997;24:293-8.
13. Кджаер С.К., Сваре Е.И., Ворм А.М., Валбурмерс Дж.М., Мейер К.Дж., ван ден Брюл А.Дж. Папилломавирусная инфекция человека у работниц секс-индустрии в Дании: спад распространенности с годами, несмотря на продолжающуюся высокую сексуальную активность. *Заболевания, передающиеся половым путем* 2000;27:4 38-45.
14. Кристофер А. Роль презервативов в предотвращении ВПЧ. *Журнал Национального института рака* 2004;96:985.
15. Кджаер С.К., ван ден Брюл А.Дж., Бок Дж.Е. и др. Определяющие факторы генитальной папилломавирусной инфекции человека (ВПЧ) в случайно выборке из 1000 граждан Дании с нормальными мазками из шейки матки: имеются ли разные профили риска для онкогенных и неонкогенных типов ВПЧ ? *Эпидемиология, биомаркеры и предотвращение рака* 1997;6:799-805.
16. Баэр А., Сару С., Коутски Л.А. Получение конфиденциальной информации по сети: пример дизайна и методы. *Эпидемиология* 2002;13:640-5.
17. Вивер Б.А., Фенг К., Холмс К.К. и др. Оценка половых органов и методов получения проб для диагностики ДНК папилломавирусной инфекции у мужчин. *Журнал инфекционных заболеваний* 2004; 189:677-85.
18. Курман Р.Дж, Хенсон Д.Е., Хербст А.Л. Ноллер К.Л., Шиффман М.Х. Временное руководство по работе с патологической онкоцитологией: Семинар Национального института рака 1992 г. *JAMA* 1994;271:1866- 9.
19. Вей Л.Дж, Лин Д.И., LJ, Lin DY, Вайсфельд Л. Регрессионный анализ данных по многофакторному неполному времени отказа при моделировании маргинального распределения. *Журнал Американской статистической ассоциации* 1989;84: 1065-73.
20. Де Вильерс Е.М., Фуке К., Брокер Т.Р., Бернад Х.У., цур Хаузен Х. Классификация папилломавирусов. *Вирусология.* 2004;324:17-27.
21. Муньос Н., Бош Ф.К., де Саньозе С. и др. Эпидемиологическая классификация типов папилломавирусной инфекции, связанных с цервикальным раком. *Медицинский журнал Новой Англии* 2003;348:518- 27.
22. Коутски Л.А., Олт К.А., Вилер К.М. и др. Контролируемое испытание вакцины от папилломавируса человека 16 типа. *Медицинский журнал Новой Англии* 2002;347:1645-51.
23. Винер Р.Л., Кивиаг Н.Б., Хьюз Дж. П., и др. Развитие и продолжительность очагов поражения папилломавирусом человека после первичного инфицирования. *Журнал инфекционных заболеваний* 2005;191:731-8.
24. Тернер К.Ф., Ку Л., Роджерс С.М., Линдберг Л.Д., Плек Дж.Х., Зонненштайн Ф.Л. Подростковое сексуальное поведение, употребление наркотиков и жестокость: увеличение частоты сообщений при использовании технологии компьютеризированных опросов. *Наука* 1998;280:867-73.
25. Локе С.Е., Коваловф Х.Б., Хофф Р.Г. и др. Компьютеризированное интервью при проведении скрининга доноров крови с учетом риска передачи ВИЧ. *JAMA* 1992;268:1301-5.
26. Петерман Т.А., Лин Л.С., Ньюман Д.Р. и др. Отражает ли выявленное поведение риск ЗППП? Анализ данных из рандомизированного контролируемого исследования с поведенческим вмешательством. *Заболевания, передающиеся половым путем* 2000;27:446-51.
27. Ванг П.Д., Лин Р.С., Факторы риска в отношении цервикальной интраэпителиальной неоплазии в Тайване. *Онкогинекология* 1996;62:10-8.
28. Хо Г.И., Кадиш А.С., Берк Р.Д., и др. ВПЧ 16 типа и курение, как факторы риска возникновения цервикальной интраэпителиальной неоплазии высокой степени. *Международный онкологический журнал* 1998;78:281-5.
29. Томас Д.Б., Рей Р.М., Пардтайсонг Т. и др. Проституция, использование презервативов и инвазивный плоскоэпителиальный клеточный цервикальный рак в Таиланде. *Американский журнал эпидемиологии* 1996;143:779-86.
30. Кджаер С.К., де Вильерс Е.М., Даль К. и др. Исследование случай-контроль факторов риска в отношении цервикальной неоплазии на территории Дании. I: Роль «мужского фактора» у женщин с единственным половым партнером. *Международный онкологический журнал* 1991;48:39-44.
31. Паз-Бейли Г., Куманс Е.Х., Штернберг М. и др. Эффект правильного и постоянного использования презервативов в отношении хламидийной и гонококковой инфекций среди подростков, живущих в городе. *Архивы педиатрической и подростковой медицины* 2005; 159:536-42.
32. Спэрроу М.Дж., Лавилл К. Разрыв и сползание презервативов у клиентов, занимающихся планированием семьи. *Контрацепция* 1994;50:117-29.
33. Довер Р., Райт Н.А. Биология и функции эпидермиса и придатков. Источник: Фитцпатрик Т.Б., Айзен А.З., Вольфф К., Фридберг И.М., Остин К.Ф. и др. *Дерматология в общей медицине.* Том I. Нью-Йорк: McGraw-Hill, 1993:165.
34. Мейерс К., Фраттини М.Г., Хадсон Дж.Б., Лаиминс Л.А. Биосинтез папилломавируса человека из стабильной клеточной линии при дифференциации эпителия. *Наука* 1992;257:971-3.
35. Шафии Т., Стоувел К., Холмс К.К. Связано ли использование презервативов в начале половой жизни с различным сексуальным развитием? Долгосрочное исследование с биомаркерами. *Американский журнал социального здравоохранения (в печати)*.
36. Марраццо Дж.М., Коутски Л.А., Стайн К.Л. и др. Генитальная папилломавирусная инфекция человека у женщин, которые имели половой контакт с женщинами. *Журнал инфекционных заболеваний* 1998;178:1604-9.

Авторское право © 2006 Медицинское общество Массачусетса.