

Новые возможности диагностики «малых» форм поражений эпителия шейки матки, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией (обзор литературы)

Н.М.Назарова, В.Н.Прилепская[✉], Е.Г.Сычева, М.Д.Зардиашвили, О.В.Бурменская
ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России.
117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

В обзоре рассмотрена роль высокоонкогенных типов вируса папилломы человека (ВПЧ) в развитии поражений эпителия шейки матки. Представлены современные данные о роли молекулярно-генетических методов исследования в диагностике ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Анализируется литература о современных молекулярных биомаркерах, которые отражают риск развития пролиферативных процессов с переходом в неоплазии.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, цервикальные интраэпителиальные неоплазии, шейка матки, молекулярно-генетические маркеры, мРНК E6/E7.

[✉]VPrilepskaya@mail.ru

Для цитирования: Назарова Н.М., Прилепская В.Н., Сычева Е.Г. и др. Новые возможности диагностики «малых» форм поражений эпителия шейки матки, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией (обзор литературы). Гинекология. 2015; 17 (5): 32–36.

New features in the diagnosis of "lesser" abnormalities of cervical epithelium associated with HPV infection (review of literature)

N.M.Nazarova, V.N.Prilepskaya[✉], E.G.Sycheva, M.D.Zardiashvili, O.V.Bourmenskaya
V.I.Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 1179974, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4

In this review we observed the role of high risk HPV types in the development of epithelial lesions of the cervix. Modern data on the role of molecular genetic methods in the diagnosis of HPV-associated diseases are represented here. We analyze the literature on modern molecular biomarkers that shows the risk of proliferative processes in the transformation to neoplasia.

Key words: human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, cervix, molecular genetic markers, E6/E7 mRNA.

[✉]VPrilepskaya@mail.ru

For citation: Nazarova N.M., Prilepskaya V.N., Sycheva E.G. et al. New features in the diagnosis of "lesser" abnormalities of cervical epithelium associated with HPV infection (review of literature). Gynecology. 2015; 17 (5): 32–36.

Термин «lesser abnormalities» (малые поражения) ASCCP (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology) рекомендует применять для обозначения цитологических заключений с атипичными плоскоэпителиальными клетками неопределенного типа (atypical squamous cells of undetermined significance – ASCUS), плоскоклеточным интраэпителиальным поражением низкой степени тяжести (low grade squamous intraepithelial lesion – LSIL) и при обнаружении ВПЧ-высокоонкогенных типов и/или персистенции ВПЧ-инфекции [3]. Тактика ведения именно этой группы женщин вызывает огромные споры. Невозможно предположить, какая часть пациенток окажется в группе высокого риска по прогрессированию заболевания, а у какой части произойдет элиминация ВПЧ-инфекции, приводящая к регрессу процесса. Известно, что в 10% случаев цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN) I может прогрессировать до CIN III и рака шейки матки (РШМ). Поэтому для многих врачей акушеров-гинекологов вопрос о тактике ведения пациентов разного возраста с «малыми» поражениями шейки матки и о целесообразности применения радикальных методов лечения остается нерешенным.

ВПЧ и его жизненный цикл

Взаимосвязь между развитием РШМ и наличием определенных типов вируса папилломы человека (ВПЧ) впервые была выявлена еще 30 лет назад H.Zur Hausen [11]. В результате проведенных эпидемиологических и молекулярно-генетических исследований было установлено, что основной причиной развития РШМ является инфицирование женщин высокоонкогенными типами ВПЧ [12, 13, 39, 40].

В настоящее время известны около 200 типов ВПЧ, из них полностью секвенированы более 150 типов, которые способны вызвать пролиферативные процессы в организме человека [4]. Согласно классификации Международного комитета по таксономии вирусов (International Com-

mittee on Taxonomy of Viruses – ICTV) все вирусы папилломы относятся к семейству *Papillomaviridae*, объединенных в 12 родов. Папилломавирусы человека представлены 5 филогенетическими группами: α -, β -, γ -, μ - и ν -папилломавирусы. Данные группы схожи между собой в жизненном цикле, но различны в тропности тканей. Известно, что разные типы ВПЧ могут вызывать изменения в слизистой оболочке аногенитального тракта, верхних дыхательных путях и коже [10]. Деление родов на виды основано на различии нуклеотидной последовательности генома вируса. В частности, α -род состоит приблизительно из 30 типов ВПЧ, которые поражают слизистые оболочки половых путей, а также нескольких кожных типов ВПЧ. Данную группу подразделяют на 2 типа: ВПЧ-низкоонкогенные – вызывают доброкачественные изменения (остроконечными кондиломами), и ВПЧ-высокоонкогенные – являются главным фактором развития РШМ. В соответствии с международными эпидемиологическими исследованиями выделяют 18 высокоонкогенных типов ВПЧ, а именно: 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, и 82-й, связанные с развитием РШМ [13, 14]; 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, и 81-й типы ВПЧ не канцерогенные (низкоонкогенные).

Представители β -папилломавирусов относятся к кожным типам ВПЧ и делятся на высокоонкогенные и низкоонкогенные типы.

γ -Папилломавирусы – тропны к эпителию кожи и очень редко вызывают ее раковые поражения.

μ -, ν -Папилломавирусы обнаруживаются при доброкачественных образованиях кожи.

Вирус папилломы представлен двухспиральной кольцевой структурой ДНК, включающий 8 тыс. пар нуклеотидов, и состоит из двух кодирующих областей, содержащих 8 открытых рамок считывания и 1 некодирующую или регуляторную область. Кодирующая область содержит ранние (E1, E2, E4, E5, E6, E7) и поздние (L1, L2) гены. Ранняя область включает гены E1 и E2, ответственные за реплика-

Цитологическая классификация мазков и соотношение классификаций по Папаниколау и системе Бетесда	
Система Папаниколау	TBS
Неадекватный мазок	Неудовлетворительный мазок
I. Норма	Норма
II. Воспаление, доброкачественные и реактивные изменения	Негативные в отношении интраэпителиального поражения или злокачественности (независимо от воспаления, доброкачественных и реактивных изменений)
IIIa. Атипичные клетки неопределенного значения:	ASCUS
• Плоскоклеточные	ASCH
• Железистые	AGC
IIIb. Дискариоз легкой степени	LSIL (CIN I)
Дискариоз средней степени	HSIL (CIN II), AGC
IV. Дискариоз тяжелой степени	HSIL (CIN III) AIS
V. Злокачественное заболевание	Инвазивная карцинома

цию вируса. Ген E4 участвует в процессе созревания вирусных частиц, а гены E5, E6 и E7 обладают трансформирующим потенциалом. Главными вирусными преобразующими генами являются E6 и E7, которые воздействуют на белки-супрессоры p53 и Rb, индуцирующие апоптоз.

Установлено, что папилломавирусы могут инфицировать только незрелые делящиеся клетки (базальный/парабазальный слой). Внедрение ВПЧ происходит через микро-травмы слизистой оболочки или на границе стыка двух эпителиев (цилиндрического и плоского). При половом акте микроскопические повреждения в наружной трети влагалища являются входными воротами для ВПЧ. Этим можно объяснить наибольшую частоту обнаружения патологически измененного эпителия на шейке матки в зоне трансформации и во влагалище.

Вирусный геном может существовать как в эписомальной, так и в интегрированной форме. Пребывание вируса в эписомальном состоянии характеризуется наличием вирусных частиц в организме женщины без цитологических, кольпоскопических и гистологических проявлений. На этой стадии вероятность спонтанной ремиссии очень высока. В подавляющем большинстве случаев инфицирование не сопровождается появлением каких-либо серьезных патологических проявлений, и только у 1 из 100 инфицированных женщин развиваются клинические поражения [2]. Интегрированная форма характеризуется встраиванием последовательности ДНК ВПЧ в хромосому инфицированной клетки. Этот процесс является ключевым моментом запуска канцерогенеза. После проникновения внутрь эпителиальной клетки происходит высвобождение вирусного генома из оболочечных структур и перемещение его нуклеотидных кислот в ядро клетки. Центральную роль в процессе репликационного цикла играют белки E6/E7. Механизмы их действия лежат в основе развития болезни. Это видно при анализе онкобелков E6/E7 в норме и при инфицировании ВПЧ.

Как известно, развитие злокачественного процесса происходит из-за нарушения внутриклеточных механизмов, которые на разных этапах своего развития приводят к молекулярно-генетическим изменениям, проявляющимся в нарушении дифференцировки и созревании клеток многослойного плоского эпителия шейки матки. Прохождение клеточного цикла в инфицированном вирусом эпителии не зависит от внешних ростовых факторов и стимулируется белками E6 и E7. Мишенями этих протеинов являются белки-супрессоры опухолевого роста – p53 и pRb (белок ретинобластомы). Белок p53 инициирует процессы апоптоза путем активации гена BAX и подавления гена BCL2. Установлено, что онкобелок E6 вызывает деградацию белков-супрессоров гена p53 и апоптотических процессов, деградацию тирозинкиназы и активацию теломеразы. Взаимодействие E7 с продуктами гена-супрессора Rb (p105, p107, p130) высвобождает фактор E2F и приводит к синтезу p16INK4A. Помимо этого E7 влияет на выработку циклинов E и A, D и cdk.

В настоящее время наиболее изучены ВПЧ 16, 18, 31, 33, 58-го типов. В 50% случаев РШМ выявляется ВПЧ 16-го типа и в 20% случаев – ВПЧ 18-го типа [13, 15]. По данным литературы, в 70–80% случаев РШМ выявлено присутствие именно этих типов ВПЧ [8].

Известно, что у большинства женщин ВПЧ-инфекция носит транзиторный характер, в 70% случаев элиминация вируса происходит в течение первого года заражения и в 91% случаев – в течение 24 мес [18, 27, 38]. Предсказать исход инфицирования без анализа молекулярных маркеров невозможно. Известно, что длительная персистенция ВПЧ-высокоонкогенных типов может привести к развитию CIN. Поэтому всем ВПЧ-инфицированным пациенткам должна проводиться процедура генотипирования ВПЧ. Типирование на ВПЧ рекомендуют проводить в динамике с интервалами 1 раз в 6–12 мес.

Методы диагностики ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки

Для диагностики РШМ используются следующие методы исследования: цитологический, гистологический, расширенная кольпо-вульво-вагино-аноскопия, молекулярно-генетические (генотипирование ВПЧ с определением вирусной нагрузки, определение мРНК вирусных генов E6/E7, мРНК генов человека, микро-РНК – мРНК, метилирования генов), иммуноцитохимия.

Цитологический тест позволяет выявить как диспластические поражения разной степени выраженности, так и инвазивный рак.

В настоящее время, учитывая этиологическую роль ВПЧ в развитии дисплазии и РШМ, особое внимание уделяется классификации Бетесда. Терминологическая система Бетесда (Terminology Bethesda System – TBS) была принята в 1988 г. и в дальнейшем пересмотрена в 1991 и 2001 г. Ее значимость заключается в разделении цитологических мазков на три категории: норма (NILM); мазки неопределенного значения (ASCUS); внутриэпителиальные поражения низкой и высокой степени (LSIL, HSIL).

Во многих странах используются классификации, модифицированные под свою специфику. Классификация по Папаниколау была разработана и официально внедрена в 1943 г. За последние 70 лет она неоднократно была пересмотрена и дополнена. Данная классификация имеет свои достоинства и недостатки. Во время ее внедрения в практику врачей-гинекологов о роли ВПЧ-инфекции ничего не было известно, поэтому она не учитывает цитологических изменений, вызванных ВПЧ (см. таблицу).

American Cancer Society (ACS) и National Cancer Institute (NCI) рекомендуют ежегодный гинекологический осмотр женщин с периода «полового дебюта» с обязательным взятием мазка Папаниколау (ПАП-мазка). При наличии 3 или более цитологических заключений «норма» в дальнейшем забор ПАП-мазка у пациентки производится 1 раз в 3 года [41]. Широкое внедрение данного метода в практику существенно снизило уровень заболеваемости РШМ. Цитологическое исследование позволяет диагностировать только текущую клиническую и субклиническую формы инфекционного процесса. Предсказать ход развития процесса (прогресс/регресс) по цитологическим данным невозможно. Основным недостатком данного исследования является низкая чувствительность (от 40 до 70%) [30]. Характерным признаком папилломавирусной инфекции в цитологических мазках является наличие койлоцитов, а также клеток с признаками пара- и гиперкератоза [36].

Достоверность цитологического метода зависит от множества факторов: подготовки пациентки, правильного забора материала и его обработки. Немаловажную роль играет уровень подготовки специалистов, на которых лежит морфологический анализ цервикальных мазков. Известно, что скрининг, основанный только на данных цитологического мазка, может привести к ложноотрицательному диагнозу в 25% случаев [19, 21].

Обнаружение ДНК высокоонкогенных типов ВПЧ в эпителии шейки матки может служить прогностическим критерием возможного развития болезни. Проведенные иссле-

дования доказывают, что комбинация цитологического мазка с определением ДНК вируса является наиболее приемлемым методом в диагностике тяжелых дисплазий [22, 37]. Обнаружение ВПЧ способствует выявлению приблизительно на 50% больше CIN, чем мазок Папаниколау [20].

В 2000 г. Американским обществом по контролю за продуктами и лекарствами (Food and Drug Administration – FDA) был одобрен тест на выявление ВПЧ у женщин с цитологическим заключением ASCUS для принятия решения о необходимости проведения кольпоскопии. В апреле 2014 г. FDA рекомендовало проводить типирование ВПЧ всем женщинам с 25-летнего возраста как первоначальный этап программы по скринингу РШМ. Недавнее исследование в Индии продемонстрировало, что выявление ДНК ВПЧ уменьшает смертность от РШМ приблизительно до 50% [28].

Альтернативой ПАП-тесту является жидкостная цитология. К ее преимуществам относятся: низкая частота неадекватных мазков (уменьшение артефактов, связанных с фиксацией и хранением мазков); исследование всего полученного материала с возможностью до 6 одинаковых по клеточному составу образцов из одной цитологической системы; возможность ВПЧ-типирования; иммуноцитохимическое исследование [p16(INK4a) и Ki-67] и ПЦР-исследования E6/E7 и других маркеров. Возможность типирования ВПЧ непосредственно из среды цитологического образца значительно облегчила работу врача [31, 33, 34]. Одним из факторов риска прогрессирования CIN считается высокая вирусная нагрузка. Ряд исследований показал, что высокая вирусная нагрузка на начальных этапах ВПЧ-инфекции свидетельствует о существенном риске прогрессирования заболевания до CIN III и выше, в сравнении с пациентами, у которых изначально концентрация ДНК ВПЧ была низкой [1, 5]. На основании данных мировой литературы были определены пороговые значения концентрации вируса в образцах: 3 логарифма (или 10^3) генома ВПЧ на 100 тыс. клеток человека – порог клинической значимости, 5 логарифмов геномов ВПЧ на 100 тыс. клеток (или 10^5) – порог прогрессии [6, 7]. Однако некоторые авторы считают, что степень вирусной нагрузки не отражает тяжесть поражения и не может служить диагностическим критерием [17].

Безусловно, доступным и простым методом диагностики поражения эпителия шейки матки является расширенная кольпоскопия, которая позволяет с помощью пробы с 3% раствором уксусной кислоты выявить изменения, характерные для ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Эффективность данного метода зависит от состояния эпителия шейки матки и типа зоны трансформации. Так при при неудовлетворительной кольпоскопической картине (зона трансформации 2–3-го типа) метод мало информативен. При чувствительности 88,4% данный метод обладает низкой прогностической ценностью [35]. Его рутинное использование повышает частоту необоснованных биопсий.

В настоящее время в клинической практике врача-гинеколога помимо стандартных методов исследования применяются молекулярные биомаркеры, которые отражают риск развития пролиферативных процессов с переходом в неоплазии. Их значимость весьма высока, но все же остаются предметом дискуссии.

Биомаркер (биологический маркер) – это исследуемый параметр, измерение которого отличается высокой точностью, надежностью и воспроизводимостью, что позволяет отражать напряженность физиологических процессов, состояние здоровья, степень риска или факт развития заболевания, его стадию и прогноз. Принимая во внимание факт увеличения частоты выявления цервикального рака в развивающихся странах, существует необходимость в выявлении новых маркеров для определения риска развития прогрессирования заболевания [16].

Известно, что интеграция вирусного генома в ядерный аппарат клетки хозяина приводит к выработке онкобелков E6 и E7. В норме E7 не определяется в тканях. Его происхождение полностью связано с жизненным циклом интегративной формы ВПЧ-инфекции. J.Cuzick и соавт. в своем исследовании подтвердили, что непрерывное выделение онкобелков E6/E7 высокоонкогенных типов ВПЧ является основной причиной прогрессирования заболева-

ния и развития РШМ [50]. Однако частота выявления мРНК E6/E7 была значительно меньше, чем частота обнаружения ДНК ВПЧ, что связано с регрессом инфекционного процесса и элиминацией ВПЧ [26, 51].

По данным литературы, прогностическая ценность теста с определением мРНК E6/E7 ВПЧ превышает прогностическую ценность повторной цитологии [9].

Ряд авторов предполагают, что выявление онкобелков E6/E7 у ВПЧ-положительных женщин с цитологическим заключением ASCUS/LSIL может свидетельствовать о прогрессировании процесса [29, 44, 49]. Изучение уровней экспрессии молекулярно-генетических маркеров у пациенток с «малыми» поражениями эпителия шейки матки может иметь высокую прогностическую ценность в исходах данных заболеваний. В исследовании A.Tropé, K.Sjoberg и соавт. (2009 г.) изучена прогностическая значимость мРНК E6/E7 для ВПЧ 16, 18, 33 и 45-го типов. Результаты исследования показали, что обнаружение мРНК E6/E7 послужило индикатором повышенного риска прогрессии неопластических заболеваний шейки матки. Выявление уровня молекулярных маркеров продуктивной фазы наиболее значимо для прогнозирования исхода заболевания [25].

В Северной Норвегии используются тестовые системы по выявлению мРНК E6/E7 5 самых распространенных типов ВПЧ (16, 18, 31, 33 и 45-й типы), вызывающих РШМ. Аргументом в пользу выбора этого теста у пациенток с цитологическим заключением ASCUS/LSIL на фоне персистенции ВПЧ-высокоонкогенных типов послужило выявление группы пациенток, нуждающихся в проведении расширенной кольпоскопии, прицельной биопсии и незамедлительного хирургического лечения [9, 24].

Выявлено, что уровень мРНК E6/E7 положительно коррелирует с прогрессированием заболеваний шейки матки. Таким образом, порог уровня экспрессии мРНК E6/E7 обеспечивает разграничение нормальных цервикальных образцов и патологических клеток или тканей, а также образцов с цервикальными поражениями высокой степени (с тяжелыми дисплазиями) и образцов с низкой степенью поражения (легкими дисплазиями). В соответствии с этим уровни экспрессии мРНК E6/E7 и p16INK4A изменяются по мере нарастания тяжести поражения.

Продолжительная продукция этих белков часто сопутствует переходу LSIL в HSIL и рак. Тем самым E6/E7 мРНК рассматривается как маркер определения риска развития тяжелых дисплазий.

В поисках новых и важнейших биомаркеров патологии шейки матки были выявлены гены, характеризующие высокую частоту метилирования в измененных клетках. По данным N.Wentzensen и соавт., было проанализировано 68 разных генов метилирования у пациенток с ВПЧ-ассоциированными поражениями эпителия шейки матки. По результатам исследований было выделено 3 маркера (DAPK1, CADM1 и RARB), выявляемых вследствие аномального метилирования [42]. В настоящее время изолированное использование генов метилирования не может быть применено в диагностике прогрессирования заболевания. В процессе метилирования генов появляется белок p16(ink4a), отражающий генетическую нестабильность. Степень гиперэкспрессии p16(ink4a) пропорциональна тяжести SIL [43]. Доказано, что при тяжелых дисплазиях и РШМ чувствительность данного теста составляет 95%, специфичность – 96%. Таким образом, иммуноцитохимический тест на p16(ink4a) является информативным тестом для ранней диагностики РШМ.

D.Schmidt и соавт. проанализировали уровень экспрессии p16 (INK4a) и Ki67 иммуноцитохимическим методом у пациенток с цитологическим заключением ASCUS и LSIL для обнаружения CIN2. Чувствительность p16 и Ki-67 составила 92,2% для пациенток с ASCUS и 94,2% – с LSIL; специфичность соответственно 80,6 и 68,0% [46]. Результаты исследования показали, что применение иммуноцитохимического теста на выявление p16/Ki-67 в цитологических мазках у пациенток с ASCUS/LSIL обеспечивает высокую чувствительность для выявления CIN2 [46, 47].

Одним из главных событий развития РШМ являются эпигенетические нарушения, связанные с инактивацией генов-

супрессоров опухолевого роста. Изучение изменения уровня экспрессии мРНК генов человека у пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки для прогнозирования риска развития и прогрессирования CIN представляет большой интерес, однако исследования в данной области единичны.

Так, в нашем проспективном исследовании с участием 225 женщин с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки были определены экспрессии мРНК генов MKI 67 (KI67), CTSL2, CDKN2A (P16), ESR1, PGR, BCL2, BAX, BAG1, CD68, SCUBE2, PTEN. Результаты проведенного исследования показали различия в уровне экспрессии мРНК потенциальных онкомаркеров в эпителии шейки матки у пациенток с цервикальными неоплазиями разной степени тяжести, РШМ и здоровых женщин. Повышение экспрессии мРНК генов MKI67 (KI67), CDKN2A (P16), снижение экспрессии PGR, BCL2 в сочетании с высокоонкогенными типами ВПЧ рассматриваются как возможные биомаркеры прогнозирования течения уже развившейся неоплазии; при ВПЧ-носителстве – как возможные биомаркеры прогнозирования развития неопластической трансформации эпителия шейки матки.

Для диагностики, течения и прогнозирования ВПЧ-ассоциированных поражений эпителия шейки матки изучаются миРНК. миРНК контролирует экспрессию генов на транскрипционном и посттранскрипционных уровнях, тем самым регулирует процесс канцерогенеза. Анализ многочисленных исследований выявления миРНК показал, что определенные типы миРНК влияют на гены-супрессоры опухолевого роста, процесс клеточного апоптоза. Выявление таких типов миРНК может быть маркером в ранней диагностике предраковых заболеваний и РШМ. Так, выявление miR-375 свидетельствует о прогрессировании заболевания с переходом в РШМ [45], а изменение экспрессии miR-25, -22, -92a и -29a более чем в 1,5 раза позволило предложить их в качестве диагностического маркера CIN разной степени тяжести и РШМ [48].

К сожалению, в настоящее время невозможно предсказать развитие заболеваний шейки матки у ВПЧ-позитивных женщин. Поэтому существует потребность в разработке и внедрении панели биомаркеров для выявления пациенток с высокой вероятностью прогрессирования заболевания и развития предрака и РШМ. Очень важно найти те маркеры, на основании которых будет возможно выявить группу с высоким прогностическим риском прогрессирования заболеваний у женщин с «малыми» формами поражения эпителия шейки матки. Исследование по изучению молекулярно-генетических маркеров, с помощью которых возможно спрогнозировать ход развития инфекционного процесса, сократит количество ненужных биопсий и поможет избежать отрицательных воздействий сверхдиагноза и последовательного сверхлечения у пациенток с «малыми» поражениями эпителия шейки матки [19, 20].

Литература/References

1. Золотоверхая ЕА. Молекулярные маркеры онкогенной активности вируса папилломы человека: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2009. / Zolotoverkhaya EA. Molekuliarnye markery onkogennoi aktivnosti virusa papillomy cheloveka: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. SPb, 2009. [in Russian]
2. Lehtinen M. Интеграция вакцины против вирусов папилломы человека в национальные программы иммунизации. Европейский журн. по секс. и репрод. здоровью. 2007; 64: 12. / Lehtinen M. Integratsiya vaksiny protiv virusov papillomy cheloveka v nacionalnye programmy immunizatsii. Evropeiskii zhurn. po seks. i reprod. zdorov'yu. 2007; 64: 12. [in Russian]

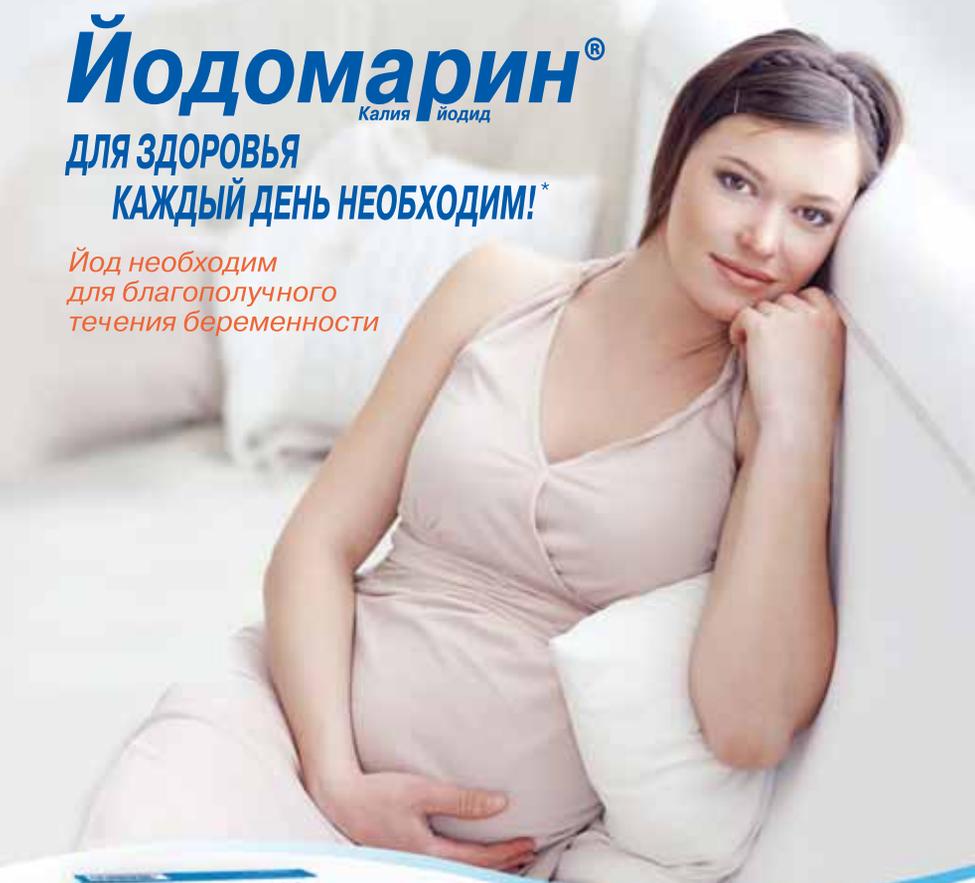
3. Waxman AG, Chelbimow D, Darragh TM et al. Revised Terminology for Cervical Histopathology and Its Implications for Management of High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions of the Cervix. *Obstet Gynecol* 2012; 120 (6): 1465–71.
4. Doorbar J, Egawa N, Griffin H. Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev Med Virol* 2015; 25: 2–23.
5. Cricca M, Morselli-Labate AM, Venturoli S et al. Viral DNA load, physical status and E2/E6 ratio as markers to grade HPV16 positive women for high-grade cervical lesions. *Gynecol Oncol Res* 2007; 106 (3): 49–57.
6. Lethaby A, Brown J, Marjoribanks et al. Phytoestrogens for vasomotor menopausal symptoms. *Cochran Database Syst Rev* 2007: CD001395
7. Куведва ДА, Шипулина О.Ю. Генодиагностика папилломавирусной инфекции высокого канцерогенного риска. Количественный подход. Патология шейки матки и генитальная инфекция. Т. 3. М., 2007; с. 108–19. / Kuevda DA, Shipulina O.Yu. Genodiagnostika papillomavirusnoi infektsii vysokogo kantserogennogo riska. Kolichestvennyi podkhod. Patologiya sbeiki matki i genital'naiia infektsiia. T. 3. M., 2007; c. 108–19. [in Russian]
8. Kapeu AS, Luostarinen T, Jellum E et al. Is Smoking an Independent Risk Factor for Invasive Cervical Cancer? A Nested Case-Control Study Within Nordic Biobanks. *Am J Epidemiol* 2009; 169 (4): 480–8.
9. Sørbye SW, Fismen S, Gutteberg TJ et al. Triage of women with minor cervical lesions: data suggesting a "test and treat" approach for HPV E6/E7 mRNA testing. *PLoS One* 2010; 5 (9): e12724.

Йодомарин®

Калия йодид

ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ КАЖДЫЙ ДЕНЬ НЕОБХОДИМ!*

Йод необходим для благополучного течения беременности



Йодомарин® 200

Йодомарин® 100

Йодомарин®

восполняет суточную потребность в йоде

- способствует поддержанию здоровья будущей и кормящей мамы
- способствует правильному развитию малыша

*При недостаточном поступлении йода в организм.

Показания к применению: профилактика эндемического зоба (особенно у детей, подростков, беременных и кормящих женщин); профилактика рецидива зоба после хирургического удаления щитовидной железы; профилактика дефицита йода у детей, подростков и взрослых до 40 лет.

Противопоказания: гипертиреоз; повышенная чувствительность к йоду; токсическая аденома щитовидной железы; узловой зоб при применении в дозах более 300мг/сут; герпетиформный (старческий) дерматит Дюринга.

ООО «Берлин-Хеми / А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская наб., дом 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>, info@berlin-chemie.ru.

БЕРЛИН-ХЕМИ МЕНАРИНИ

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

ЮД-09-2015-Print, утверждено в печать 21.04.2015

Реклама

10. Ghittoni R, Accardi R, Chiocca S et al. Role of human papillomaviruses in carcinogenesis. *ecancer* 2015; 9: 526.
11. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002; 2 (5): 342–50.
12. Bosch FX et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group [see comments]* *J Natl Cancer Inst* 1995; 87 (11): 796–802.
13. Munoz N et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348 (6): 518–27.
14. De Sanjose S et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010; 11 (11): 1048–56.
15. Smith JS et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007; 121 (3): 621–32.
16. von Knebel-Döberitz M, Syrjänen K. Molecular markers. How to apply in practice. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 18–20.
17. Szoke K, Sapry T, Krasznai Z et al. Moderate variation of the oncogenic potential among high-risk human papillomavirus types in gynecologic patients with cervical abnormalities. *J Med Virol* 2003; 71: 585–92.
18. Molano M, van den Brulel A, Plummer M et al. Determinants of Clearance of Human Papillomavirus Infections in Colombian Women with Normal Cytology: A Population-based, 5-Year Follow-up Study. *Am J Epidemiol* 2003; 158 (5): 486–94.
19. Schneider A et al. Screening for cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: validity of cytologic study, cervicography, and human papillomavirus detection. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174 (5): 1534–41.
20. Grce M, Davies P. Human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening. *Expert Rev Mol Diagn* 2008; 8 (5): 599–605.
21. Mandelblatt JS, Lawrence WF, Womack SM et al. Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer. *JAMA* 2002; 287: 2372–81.
22. Nacler P, Ryd W, Törnberg S et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 1589–97.
23. Schiffman M, Wentzensen N. From Human papillomavirus to cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2010; 116 (1): 177–85.
24. Sorbye SW, Fismen S, Gutteberg TJ et al. HPV mRNA test in women with minor cervical lesions: experience of the University Hospital of North Norway. *J Virol Methods* 2010; 169: 219–2.
25. Tropé A, Sjoborg K, Eskild A et al. Performance of Human Papillomavirus DNA and mRNA Testing Strategies for Women with and without Cervical Neoplasia. *J Clin Microbiol* 2009; 47 (8): 2458–64.
26. Castle PE, Fetterman B, Poitras N et al. Variable risk of cervical precancer and cancer after a human papillomavirus-positive test. *Obstet Gynecol* 2011; 117 (11): 650–6.
27. Ho GY, Bierman R, Beardley L et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338: 423–28.
28. Sankaranarayanan R et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med* 2009; 360 (14): 1385–94.
29. Tropé A, Sjoborg KD, Nygård M et al. Cytology and human papillomavirus testing 6 to 12 months after ASCUS or LSIL cytology in organized screening to predict high-grade cervical neoplasia between screening rounds. *J Clin Microbiol* 2012; 50 (6): 1927–35.
30. Ronco G, Cuzick J, Pierotti P et al. Accuracy of liquid versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening: randomized controlled trial. *BMJ* 2007; 335 (7609): 28.
31. Moore EE, Danielewski JA, Garland SM et al. Clearance of human papillomavirus in women treated for cervical dysplasia. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 101–8.
32. Серов В.Н., Баранов И.И. Лечение урогенитальных инфекций у женщин в современных условиях. *Рус. мед. журн.* 2004; 12 (8): 564–9.
33. Шабалова И.П., Касоян К.Т. Цитологическая диагностика заболеваний шейки матки и тела матки. 3-е изд., испр. и доп. М.: Триада, 2010. / Shabalova IP, Kasoian K.T. Tsitologicheskaya diagnostika zabolovaniy sheiki matki i tela matki. 3-e izd., ispr. i dop. M.: Triada, 2010. [in Russian]
34. Ronco G, Cuzick J, Pierotti P et al. Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening randomized controlled trial. *BMJ* 2007; 335 (7609): 28–38.
35. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщины и патология шейки матки: в помощь практикующему врачу. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005; 39–42. / Rogovskaya SI. Papillomavirusnaya infektsiia u zhenshchin i patologiya sheiki matki: v pomoshch' praktikuuyemyu vrachu. M.: GEOTAR-Media, 2005; 39–42. [in Russian]
36. Троицкая О.Г. Современные методы диагностики и лечения папилломавирусной инфекции шейки матки у женщин репродуктивного возраста. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2008. / Troitskaya O.G. Sovremennyye metody diagnostiki i lecheniya papillomavirusnoi infektsii sheiki matki u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. SPb., 2008. [in Russian]
37. Arbyn M, Martin-Hirsch P, Buntinx F et al. Triage of women with equivocal or low-grade cervical cytology results: a meta-analysis of the HPV test positivity rate. *J Cell Mol Med* 2009; 13: 648–59.
38. Koliopoulos G, Arbyn M, Martin-Hirsch P et al. Diagnostic accuracy of human papillomavirus testing in primary cervical screening: a systematic review and meta-analysis of non-randomized studies. *Gynecol Oncol* 2007; 104 (1): 232–46.
39. Сухих Г.Т., Прилепская В.Н. Профилактика рака шейки матки. М.: МЕДпресс-информ, 2012; с. 25–30. / Sukhikh G.T., Prilepskaya V.N. Profilaktika raka sheiki matki. M.: MEDpress-inform, 2012; s. 25–30. [in Russian]
40. Роговская С.И., Подзолкова Н.М., Минкина Г.Н. Новое в кольпоскопии. *Гинекология.* 2011; 13 (5): 62–6. / Rogovskaya SI, Podzolokova NM, Minkina GN. Novoe v kolposkopii. *Ginekology.* 2011; 13 (5): 62–6. [in Russian]
41. Saslow D, Castle PE, Cox JT et al. American Cancer Society Guideline for Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Use to Prevent Cervical Cancer and Its Precursors. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 7–28.
42. Wentzensen N, Sherman ME, Schiffman M et al. Utility of methylation markers in cervical cancer early detection: appraisal of the state-of-the-science. *Gynecologic Oncology* 2009; 112 (2): 293–9.
43. Nasioutziki M, Daniilidis A, Dimas K et al. The evaluation of p16INK4a immunoeexpression/immunostaining and human papillomavirus DNA test in cervical liquid-based cytological samples. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21 (1): 79–85.
44. Sorbye SW, Fismen S, Gutteberg TJ et al. HPV mRNA Is More Specific than HPV DNA in Triage of Women with Minor Cervical Lesions. *PLoS One* 2014; 9 (1).
45. Wang F, Li Y, Zhou J et al. miR-375 is down-regulated in squamous cervical cancer and inhibits cell migration and invasion via targeting transcription factor SP1. *Am J Pathol* 2011; 179: 2580–8.
46. Caraceni D, Ghiringhella B, Keller T et al. p16/ki-67 dual-stain cytology in the triage of ASCUS and LSIL Papanicolaou cytology: results from the European equivocal or mildly abnormal Papanicolaou cytology study. *Cancer Cytopathol* 2011; 119 (3): 158–66.
47. Possati-Resende JC, Fregnani JH, Kerr LM et al. The Accuracy of p16/Ki-67 and HPV Test in the Detection of CIN2/3 in Women Diagnosed with ASC-US or LSIL. *PLoS One* 2015; 10 (7).
48. Heng ZM, Wang X. Regulation of cellular miRNA expression by human papillomaviruses. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1809 (11–12): 668–77.
49. Molden T, Nygård JF, Kraus I et al. Predicting CIN2+ when detecting HPV mRNA and DNA by PreTect HPV-Proofer and consensus PCR: a 2-year follow-up of women with ASCUS or LSIL Pap smear. *Int J Cancer* 2005; 114 (6): 973–6.
50. Cuzick J, Cadman L, Mesber D et al. Comparing the performance of six human papillomavirus tests in a screening population. *Br J Cancer* 2013; 108: 908–13.
51. Cattani P, Zannoni GF, Ricci C et al. Clinical performance of human papillomavirus E6 and E7 mRNA testing for high-grade lesions of the cervix. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 3895–01.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Назарова Нисо Мирзоевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова. E-mail: grab2@yandex.ru

Прилепская Вера Николаевна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. рук. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова. E-mail: VPrilepskaya@mail.ru

Сычева Елена Геннадьевна – врач научно-поликлинического отд-ния ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова. E-mail: el.bona@mail.ru

Зардишвили Мака Джемаловна – аспирант ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова. E-mail: z-m-d@mail.ru

Бурменская Ольга Владимировна – д-р биол. наук, науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических методов ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова. E-mail: o_bourmenskaya@oparina4.ru