

Влияние инозин пранобекса на экспрессию p16, Ki-67 у больных с ВПЧ-ассоциированными цервикальными интраэпителиальными неоплазиями

Т.В.Клинышкова^{✉1}, О.Н.Миронова²

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12;

²БУЗОО «Клинический диагностический центр». 644024, Россия, Омск, ул. Ильинская, д. 9

✉klin_tatyana@mail.ru

Цель исследования – определить динамику экспрессии p16, Ki-67 у больных с вирус папилломы человека (ВПЧ)-ассоциированными цервикальными интраэпителиальными неоплазиями (cervical intraepithelial neoplasia – CIN) при комплексном лечении с применением инозин пранобекса.

Материалы и методы. В исследование включены 62 пациентки с цервикальной ВПЧ-инфекцией, основную группу составили 47 пациенток с верифицированной CIN 1 и CIN 2–3, ассоциированной с ВПЧ высокого риска, группу сравнения – пациентки с латентной ВПЧ-инфекцией и 13 женщин группы контроля в соответствии с критериями включения. На II этапе группа женщин с CIN 2–3 была разделена на две: группа 2А (n=17) включала пациенток, получавших эксцизионное лечение в сочетании с инозин пранобексом; группа 2Б (n=9) – больных после эксцизионного лечения (LEEP или LLETZ) без инозин пранобекса. Использовали традиционные методы обследования цервикальной патологии, включая ВПЧ-генотипирование, и динамическое иммуноцитохимическое исследование для определения p16, Ki-67.

Результаты. Сравнительный анализ (n=75) позволил установить отсутствие различий в экспрессии p16, Ki-67 и коэкспрессии при ВПЧ-ассоциированной CIN 1 относительно группы сравнения и контроля. CIN 2–3 характеризовалась преобладанием уровня биомаркеров в сравнении с CIN 1 и латентной инфекцией ($p<0,05$). После лечения в группе 2А отмечено 9-кратное снижение числа пациенток с экспрессией p16/Ki-67 ($p<0,05$), в группе 2Б лечение приводило к снижению экспрессии p16/Ki-67 в 1,3 раза ($p>0,05$).

Выводы. Среди пациенток с CIN 2–3, ассоциированной с ВПЧ высокого риска, повышена частота экспрессии p16/Ki-67 в отличие от пациенток с CIN 1. Комплексное лечение пациенток с CIN 2–3 с применением Изопринозина способствует снижению экспрессии p16/Ki-67 в цервикальном эпителии в отличие от пациенток после эксцизионного лечения.

Ключевые слова: цервикальная интраэпителиальная неоплазия, вирус папилломы человека, CINtec PLUS, p16ink4a, Ki-67, Изопринозин.

Для цитирования: Клинышкова Т.В., Миронова О.Н. Влияние инозин пранобекса на экспрессию p16, Ki-67 у больных с ВПЧ-ассоциированными цервикальными интраэпителиальными неоплазиями. Гинекология. 2018; 20 (4): 29–34. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.4.29-34

Article

Effect of inosine pranobex on p16, Ki-67 expression in patients with HPV-associated cervical intraepithelial neoplasia

T.V.Klinyshkova^{✉1}, O.N.Mironova²

¹Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 644099, Russian Federation, Omsk, ul. Lenina, d. 12;

²Clinical Diagnostic Center. 644024, Russian Federation, Omsk, ul. Ilinskaia, d. 9

✉klin_tatyana@mail.ru

Abstract

The aim of the study – to determine the dynamics of expression of p16, Ki-67 in patients with HPV-associated cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in the complex treatment with inosine pranobex.

Materials and methods. The study included 62 patients with cervical HPV infection, the main group consisted of 47 patients with confirmed CIN 1 and CIN 2–3 associated to HPV high-risk, the comparison group – patients with latent HPV infection and 13 women of the control group. At the 2nd stage, a group of women with CIN 2–3 was divided into two groups: 2A (n=17) included patients who received excision treatment in combination with inosine pranobex; 2B group (n=9) patients after excision treatment (LEEP or LLETZ) without inosine pranobex. Traditional methods of examination of cervical pathology were used, including HPV genotyping, and dynamic immunocytochemical examination to determine p16, Ki-67.

Results. Comparative analysis (n=75) allowed to establish the absence of differences in the expression of p16, Ki-67 and co-expression in HPV-associated CIN 1 relative to the comparison and control group. CIN 2–3 was characterized by a predominance of the levels of biomarkers in comparison with CIN 1 and latent infection ($p<0.05$). After treatment in group 2A there was a 9-fold decrease in the number of patients with p16/Ki-67 expression ($p<0.05$), in group 2B treatment resulted in a 1.3-fold decrease in p16/Ki-67 expression ($p>0.05$).

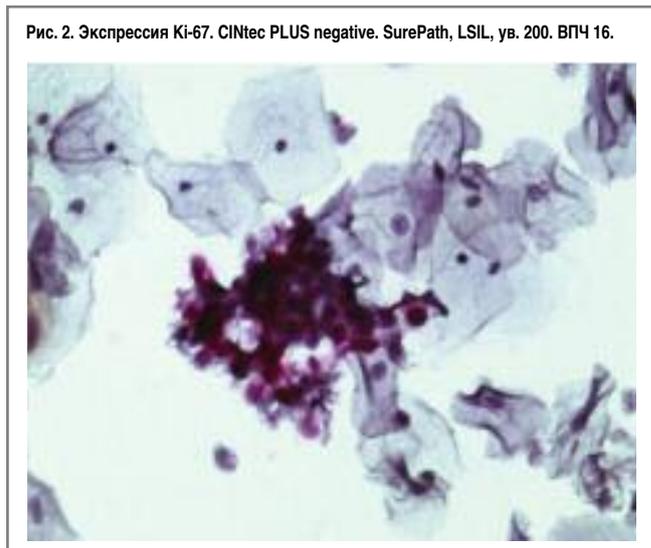
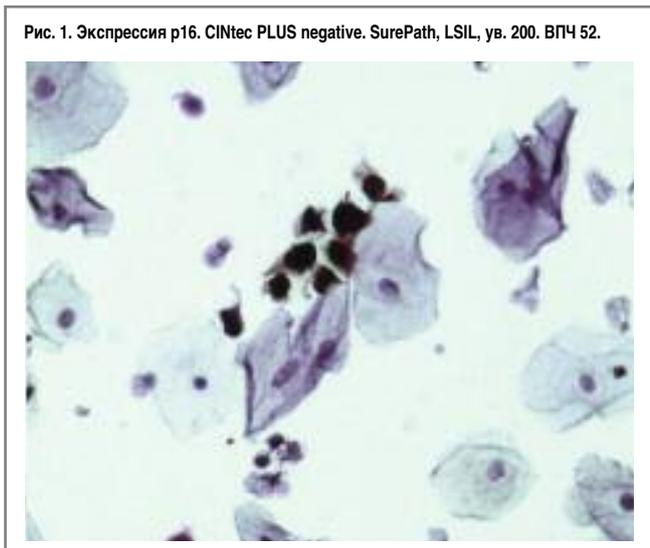
Summary. Among patients with CIN 2–3 associated with HPV high-risk, increased frequency of expression of p16/Ki-67 in contrast to patients with CIN 1. Complex treatment of patients with CIN 2–3 using Isoprinosine helps to reduce the expression of p16/Ki-67 in the cervical epithelium in contrast to patients after excision treatment.

Key words: CIN, HPV, CINtec PLUS, p16ink4a, Ki-67, Isoprinosin.

For citation: Klinyshkova T.V., Mironova O.N. Effect of inosine pranobex on p16, Ki-67 expression in patients with HPV-associated cervical intraepithelial neoplasia. Gynecology. 2018; 20 (4): 29–34. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.4.29-34

В рамках вторичной профилактики рака шейки матки существенную роль играют совершенствование методов диагностики папилломавирусной инфекции (ПВИ), правильная клиническая интерпретация результатов обследования и своевременное адекватное лечение пациенток с цервикальным предраком. Активная разработка профилактических стратегий, основанная на вирус папилломы человека (ВПЧ)-детекции, углубленное изучение ВПЧ-генотипирования, маркеров пролиферации, метилирования при цервикальной ВПЧ-инфекции, их внедрение в практику побуждают к анализу клинических данных [1–4].

Среди прогностических маркеров риска большое внимание уделяется p16ink4a (или p16) и Ki-67 [5–7]. Признается, что p16/Ki67 – надежный инструмент стратификации риска ВПЧ-позитивных женщин. В пользу информативности p16 и Ki-67 свидетельствуют следующие факты. При обследовании на p16 (без Ki-67) женщин 35–60 лет риск цервикальной интраэпителиальной неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia – CIN) 3+ в течение 3 лет был 4,7% среди ВПЧ+/p16-позитивных в сравнении с 0,8% ВПЧ+/p16-негативных женщин в рамках исследования NTCC [6]. Кроме того, 83,7% женщин с последующим развитием CIN 3+ были



исходно p16-позитивными. Гиперэкспрессию p16 называют маркером CIN 2 и связывают с высоким риском CIN 3+ в течение 3 лет у ВПЧ-позитивных женщин, особенно в возрасте 35–60 лет. Диагностическое значение в последние годы имеет не только изолированное определение p16 или Ki-67, но одновременное обнаружение p16, Ki-67 (коэкспрессия), что проявляется двойным окрашиванием (dual stain): коричневой цитоплазмой (p16) и красным ядром (Ki-67). Так, в крупномасштабном исследовании ATHENA (n=7727) было показано, что для выявления CIN 3+ чувствительность метода p16/Ki-67 была значительно выше Парцитографии (74,9% против 51,9%) [8]. По мнению ряда авторов, при первичном ВПЧ-скрининге цитологический метод двойного окрашивания рекомендуется использовать для отбора/добследования (triage) ВПЧ-позитивных пациенток, поскольку он повышает чувствительность цитологии [8–10]. ВПЧ+/p16-позитивным женщинам показана немедленная кольпоскопия. Так, направление на кольпоскопию всех ВПЧ 16/18-позитивных женщин, а также p16/Ki67-позитивных при других генотипах ВПЧ высокого риска (non-16/18) позволило достичь повышения чувствительности для CIN 3+, составившей 86,8%. Учитывая очевидные преимущества, цитологический метод двойного окрашивания предлагается к внедрению в программы цервикального скрининга [11].

Результаты исследований последних лет показывают, что ВПЧ в стадии персистенции способствует возникновению не только предрака и рака шейки матки, но и рецидива CIN и злокачественного поражения шейки матки после лечения [12–15]. Возможные патогенетические механизмы рецидивирования заболевания в зависимости от варианта лечения предрака нуждаются в уточнении. Общеизвестен положительный опыт применения инозин пранобекса при

CIN, ассоциированной с ВПЧ. Наряду с многочисленными исследованиями, которые посвящены оценке элиминации ВПЧ после лечения инозин пранобексом, новый подход в оценке его эффективности предусматривает изучение влияния инозин пранобекса на уровень маркеров клеточной активности и пролиферации.

Цель исследования – определить динамику экспрессии p16, Ki-67 у больных с ВПЧ-ассоциированными CIN при комплексном лечении с применением инозин пранобекса (Изопринозина).

Материалы и методы

На I диагностическом этапе в исследование включены 62 женщины с цервикальной ВПЧ-инфекцией (средний возраст 26,4±6,13 года), среди которых основную группу (ОГ) составили 47 пациенток с верифицированной CIN, ассоциированной с ВПЧ высокого риска. Пациентки с CIN 1 составили ОГ 1 (n=21), с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями (squamous intraepithelial lesion – SIL) – CIN 2–CIN 3 – ОГ 2 (n=26). Выделены группа сравнения пациенток с латентной ВПЧ-инфекцией (n=15) и группа контроля (n=13).

Критерии включения в ОГ 1: репродуктивный возраст, наличие положительного цервикального ВПЧ-теста, SIL легкой степени (low grade SIL – LSIL) по данным цитологического исследования, гистологическая верификация CIN 1, иммуноцитохимическое исследование цервикального материала на p16, Ki-67.

Критерии включения в ОГ 2: репродуктивный возраст, наличие положительного цервикального ВПЧ-теста, наличие SIL по данным цитологического исследования, гистологическая верификация CIN 2, CIN 3, иммуноцитохимическое исследование цервикального материала на p16, Ki-67.

Таблица 1. Сравнительная характеристика экспрессии p16ink4a и Ki-67 у пациенток с ВПЧ-ассоциированной CIN								
Показатели	ОГ 1 (CIN 1; n=21) 1	ОГ 2 (CIN 2–3; n=26) 2	Группа сравнения (латентная ПВИ; n=15) 3	Группа контроля (n=13) 4	φ 1,2 p 1,2	φ 1,3 p 1,3	φ 2,3 p 2,3	φ 2,4 p 2,4
<i>p16ink4a</i>								
Экспрессия:	7	18	3	0	0,1279 0,02	0,0215 0,31	0,2251 0,003	0,4286 0,001
• единичная	4	0	2	0	0,1151 0,03	0,0057 0,51	0,0889 0,13	0,05263 0,33
• гиперэкспрессия	3	18	1	0	0,3019 0,0002	0,0143 0,44	0,3652 0,0001	0,4286 0,001
<i>Ki-67</i>								
Экспрессия	2	13	1	0	0,1864 0,003	0,0026 0,63	0,1937 0,005	0,2500 0,001
<i>p16/Ki-67</i>								
Экспрессия	2	13	1	0	0,1864 0,003	0,0143 0,44	0,1937 0,005	0,2500 0,001

Критерии включения в группу сравнения: репродуктивный возраст, позитивный ВПЧ-тест с типированием на 14 типов, отсутствие интраэпителиальных поражений (negative for intraepithelial lesion or malignancy – NILM) по данным цитологического исследования и отсутствие аномальных кольпоскопических картин, иммуноцитохимическое исследование цервикального материала на p16, Ki-67.

Критерии включения в группу контроля: репродуктивный возраст, наличие негативного ВПЧ-теста, NILM по данным цитологического исследования, отсутствие цервикальной патологии.

Информированное согласие пациенток являлось обязательным условием для участия в исследовании. Критерии исключения: несоответствующий возраст больных, беременность и лактация, рак шейки матки, отказ от участия в исследовании.

На II этапе обследования ОГ были разделены в зависимости от лечения. ОГ 1 была разделена на две подгруппы: подгруппа 1А (n=7) включала пациенток, получавших монотерапию инозин пранобексом, 1Б (n=14) – комбинированное лечение: аблативное/эксцизионное + инозин пранобекс (Изопринозин) из расчета 50 мг/кг массы тела в сутки (1000 мг 3 раза в сутки) в течение 10 дней 2 курса. При CIN 1 тактика комбинированной терапии применялась у пациенток старше 35 лет, при невозможности регулярного наблюдения, кольпоскопической картины (неудовлетворительная, зона трансформации 3-го типа, большая площадь поражения и смешанные аномальные картины); в остальных случаях применялась медикаментозная терапия.

ОГ 2 была также разделена на 2 подгруппы: подгруппа 2А (n=17) включала пациенток, получавших эксцизионное лечение (Loop Electrosurgical Excision Procedure – LEEP или Large Loops Excision of the Transformation Zone – LLETZ) высокочастотным электрохирургическим аппаратом ЭХВЧ-80-02 «Фотек» (Россия) в сочетании с инозин пранобексом из расчета 50 мг/кг массы тела в сутки (1000 мг 3 раза в сутки) в течение 10 дней 2–3 курса с интервалом 14 дней; 2Б (n=9) – больных после эксцизионного лечения (LEEP или LLETZ) без медикаментозного компонента (n=9). Данное разделение было предпринято ввиду наличия в клинической практике как первого, так и второго подхода в лечении больных с CIN 2–3. Аблативное лечение в этих группах не применялось.

Комплексная диагностика включала традиционные методы: цитологическое исследование (жидкостная цитология – Sure Path), кольпоскопическое исследование, гистологическое исследование цервикальных биоптатов и эндоцервикальных образцов – и дополнительные методы: метод полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флуоресцентной детекцией

продуктов полимеразной цепной реакции в режиме реального времени использовался для дифференцированного выявления и количественного определения ДНК ВПЧ-6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 и 59; иммуноцитохимическое исследование – для определения p16, Ki-67 (тест-система CINtec) и двойного окрашивания маркеров p16/Ki-67 (тест-система CINtec PLUS Kit, Германия).

Динамическое иммуноцитохимическое определение маркеров (p16 и Ki-67) осуществлялось дважды: до лечения и через 6 мес при CIN 1 и через 8–10 мес при CIN 2–3 после завершения лечения.

Статистический анализ данных проводился с применением пакета Statistica-6, пакета EpiInfo (версия 3.3), возможностей MS Excel. Проверка нормальности распределения

количественных признаков проводилась по критерию Шапиро–Уилка. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05. Данные в тексте представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение средней. Для сравнения качественных показателей в группах использовались точный критерий Фишера, метод углового преобразования Фишера. В исследовании применялись анализ по Спирмену, информационная статистика Кульбака (21-статистика).

Результаты и обсуждение

На I этапе исследования дана оценка экспрессии биомаркеров p16ink4a и Ki-67 среди пациенток с CIN 1, CIN 2–3 до лечения в сравнении с латентной

	p16	Ki-67	p16/Ki-67
Диагностическая чувствительность (95% доверительный интервал)	55,5 (47,9–63,0)	32,2 (25,1–39,3)	42,2 (33,5–50,8)
Диагностическая специфичность (95% доверительный интервал)	83,0 (77,3–88,7)	94,3 (90,8–97,8)	67,9 (57,1–78,6)
Диагностическая эффективность	64,0 (56,6–71,3)	51,1 (43,6–58,7)	70,7 (60,2–88,5)
Прогностическая ценность положительного результата	88,0 (83,–93,0)	92,9 (89,0–96,8)	79,1 (69,7–88,5)
Прогностическая ценность отрицательного результата	45,4 (37,8–53,0)	37,9 (30,5–45,2)	59,4 (48,0–70,7)

Показатели	Подгруппа 1А (n=7)	Подгруппа 1Б (n=14)	p	Подгруппа 2А (n=17)	Подгруппа 2Б (n=9)	p
Экспрессия p16ink4a	2	5	>0,05	11	7	0,41
Экспрессия Ki-67	1	1	>0,05	9	4	0,50
Коэкспрессия p16/Ki-67	1	1	>0,05	9	4	0,50

Показатели	Подгруппа 1А (n=7)		φ P	Подгруппа 1Б (n=14)		φ P
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
p16ink4a	2	2	0,000 0,72	5	0	0,21739 0,02
Ki-67	1	1	0,000 0,77	1	0	0,003704 0,5
p16ink4a/ Ki-67	1	1	0,0833 0,3	1	0	0,003704 0,5

Показатели	Подгруппа 2А (n=17)		φ P	Подгруппа 2Б (n=9)		φ P
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
p16ink4a	11	1	0,37879 0,0004	7	6	0,01538 0,5
Ki-67	9	1	0,26667 0,003	4	3	0,01299 0,5
p16ink4a/Ki-67	9	1	0,26667 0,003	4	3	0,01299 0,5

формой ПВИ и группы контроля (n=75). Наряду с качественной (наличие позитивного теста) оценивались количественная составляющая экспрессии (диффузная и фокальная) в виде единичных клеток и гиперэкспрессии p16, а также коэкспрессия p16/ Ki-67 (табл. 1).

Факт экспрессии p16 был установлен в группах ВПЧ-инфекции, ассоциированной с CIN, и без CIN (латентной формы), в отличие от пациенток группы контроля (рис. 1). Экспрессия p16 была установлена у большинства (69,2%) больных ОГ 2, у каждой третьей пациентки ОГ 1 (p=0,02), при латентной ВПЧ-инфекции (20%), но при ее отсутствии в группе контроля (p=0,001). У больных ОГ 2 доминировала гиперэкспрессия p16 как в сравнении со ОГ 1 (p=0,0002), так и с группой сравнения (p=0,0001) и группой контроля (p=0,001).

В ОГ 2 преобладала экспрессия Ki-67 в сравнении с пациентками с CIN 1; p=0,003 (рис. 2), с латентной формой ПВИ (p=0,005) и группой контроля, в которой не зарегистрировано экспрессии Ki-67 ни в одном случае (p=0,001). Коэкспрессия p16ink4a и Ki-67 также доминировала в ОГ 2 (50%) относительно ОГ 1 (10%) и группы сравнения (6,7%); p=0,003, p=0,005 соответственно (рис. 3). В группе контроля изолированное и двойное окрашивание маркеров отсутствовало.

Итак, сравнительный анализ позволил установить отсутствие различий в экспрессии p16, Ki-67 и коэкспрессии при ВПЧ-ассоциированной CIN 1 относительно латентной ВПЧ-инфекции и женщин без цервикальной патологии. CIN 2–3 характеризовалась статистически значимым преобладанием уровня биомаркеров не только в сравнении с латентной инфекцией, но и с CIN 1, что обосновывает выбор активной тактики ведения.

Установлены корреляционная зависимость между степенью CIN и p16 (rs=+0,43; p<0,001), между степенью CIN и

Ki-67 (rs=+0,38; p<0,001), связь между степенью CIN и коэкспрессией p16 и Ki-67 (rs=+0,38; p<0,001).

На небольшой выборке нашего исследования была определена диагностическая значимость биомаркеров при ВПЧ-ассоциированных CIN (табл. 2).

Акцент исследования на следующем этапе был поставлен на изучении влияния инозин пранобекса на уровень экспрессии биомаркеров при CIN 2–3. Поэтому на II этапе исследования каждая ОГ была разделена на две в зависимости от метода лечения CIN.

Для оценки действия инозин пранобекса на уровень экспрессии (подгруппа 2А) проведен анализ показателей анамнеза, данных генотипирования ВПЧ в двух подгруппах больных с CIN 2–3 (2А и 2Б). Обе группы исследования были сопоставимы по анамнестическим данным, включая возраст (M±SD): 29,20±1,41 и 28,85±1,47 года (p=0,992); социальный статус (p=0,571); интервал между возрастом менархе и половым дебютом (p=0,219); курение (p=0,384); частоту лечения шейки матки (p=0,258); частоту инфекций, передаваемых половым путем, в анамнезе (p=0,340); использование барьерной контрацепции (p=0,471). Сравнительная оценка генотипирования ВПЧ свидетельствовала о преобладании в обеих группах 16-го типа. Различия в группах по структуре типов ВПЧ статистически незначимы (2I=0,26; p>0,05).

Первоначальные данные иммуноцитохимического исследования не имели статистически значимых различий в двух группах при CIN 1 и CIN 2–3 (табл. 3). Однако после лечения картина менялась.

Результаты иммуноцитохимического исследования биомаркеров через 6 мес при CIN 1 и через 8–10 мес после лечения CIN 2–3 представлены в табл. 4, 5. В подгруппе 1А после монотерапии инозин пранобексом зафиксированы

Рис. 3. Козэкспрессия Ki-67 и p16. CINtec PLUS positive. Sure Path, HSIL, ув. 200. ВПЧ 16.

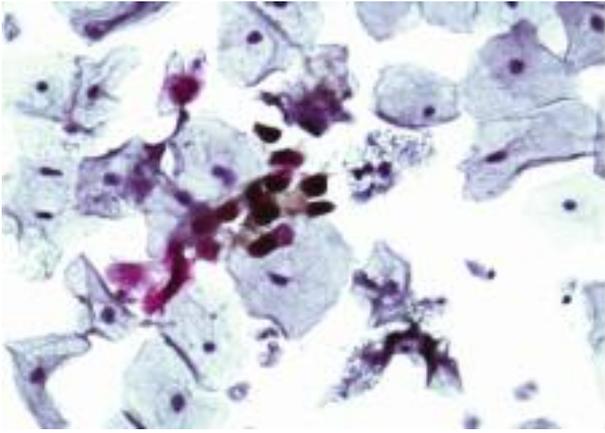
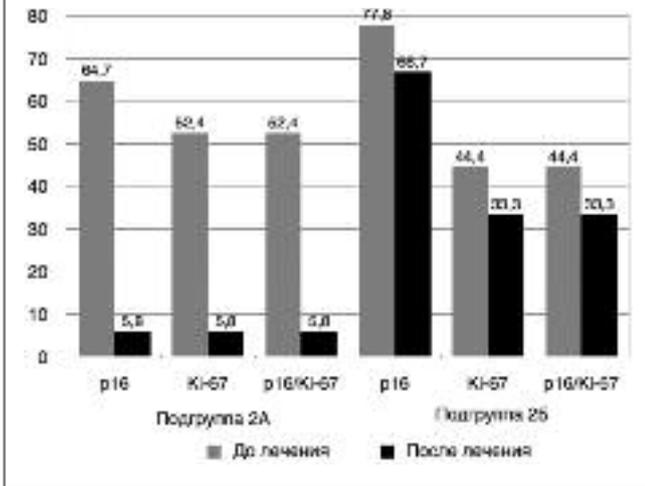


Рис. 4. Динамика частоты экспрессии p16, Ki-67 у пациенток с CIN 2–3 после комплексного лечения с применением Изопринозина (подгруппа 2А) и эксцизионного лечения без инозин пранобекса (подгруппа 2Б), %.



единичные случаи выявления биомаркеров, которые не являлись показательными и после лечения, сохраняясь на том же уровне, аналогично – в подгруппе 1Б (аблативное лечение + инозин пранобекс), за исключением снижения экспрессии p16 ($p=0,02$).

В подгруппе 2А на фоне лечения инозин пранобексом отмечено статистически значимое 9-кратное снижение числа пациенток с экспрессией p16/Ki-67 после лечения. В подгруппе 2Б пациенток эксцизионное лечение (LEEP или LLETZ) приводило к снижению экспрессии p16/Ki-67 (в 1,3 раза), однако данные не являлись статистически значимыми (рис. 4). Выявленные различия позволяют расценивать подобные изменения как патогенетические предпосылки для риска отдаленного рецидивирования заболевания при отсутствии противовирусного компонента лечения.

Анализируя исходные данные по состоянию экспрессии биомаркеров, можно сделать заключение о повышении частоты экспрессии p16 и Ki-67, их коэкспрессии при CIN 2–3 в отличие от пациенток с CIN 1, латентной инфекцией и здоровых женщин ($p<0,001$). Детекция симультанной гиперэкспрессии биомаркера p16 и маркера клеточной пролиферации Ki-67 в клетках цервикального эпителия является индикатором дисрегуляции клеточного цикла и наличия CIN и оправдана в первичном скрининге при CIN 2+.

Сохранение экспрессии p16/Ki-67 в клетках цервикального эпителия является следствием сохраняющихся нарушений клеточного цикла и повышенной пролиферативной способности эпителиоцитов экзоцервикса у пациенток с CIN 2–3 после эксцизионного лечения. Полученные

данные при отсутствии противовирусного лечения позволяют высказать предположение о существующем риске рецидивирования CIN в последующем на фоне персистенции ВПЧ и прогнозировать, таким образом, неблагоприятное течение заболевания.

Выводы

1. При ВПЧ-ассоциированной CIN 1 не установлено различий в экспрессии p16, Ki-67, p16/Ki-67 в цервикальном эпителии в сравнении с латентной ВПЧ-инфекцией и группой контроля.
2. Среди пациенток с CIN высокой степени, ассоциированной с ВПЧ высокого риска, повышена частота иммуноцитохимического подтверждения экспрессии p16/Ki-67 в сравнении с пациентками с CIN 1, что обосновывает необходимость противовирусного лечения в сочетании с эксцизионным.
3. Комплексное лечение пациенток с ВПЧ-ассоциированными CIN 2–3 на основе комбинации эксцизионного и противовирусного компонентов (Изопринозин) способствует снижению экспрессии p16/Ki-67 в цервикальном эпителии в отличие от пациенток после эксцизионного лечения без противовирусного компонента, повышая тем самым риск рецидивирования на фоне персистирующей ВПЧ-инфекции.

Литература/References

1. Wentzensen N, Arbyn M, Berkhof J et al. Eurogin 2016 Roadmap: how HPV knowledge is changing screening practice. *Int J Cancer* 2017; 140 (10): 2192–200.
2. Подзолкова Н.М., Созаева Л.Г., Симицина О.В. Эксцизионные вмешательства при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки: особенности предоперационной подготовки и послеоперационного ведения больных. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2017; 16 (1): 48–54. / Podzolokova N.M., Sozaeva L.G., Simitsina O.V. *Ekststziionnye vmeshatel'stva pri VPCb-assoitsirovannykh zabolovaniyakh sheiki matki: osobennosti predoperatsionnoi podgotovki i posleoperatsionnogo vedeniya bol'nykh. Voпр. ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2017; 16 (1): 48–54. [in Russian]
3. Бестаева Н.В., Назарова Н.М., Прилепская В.Н. и др. Папилломавирусная инфекция: новые взгляды на диагностику и лечение (обзор литературы). *Гинекология*. 2013; 15 (3): 4–7. / Bestaeva N.V., Nazarova N.M., Prilepskaia V.N. et al. *Human papillomavirus infection – new perspectives on diagnosis and treatment (review)*. *Gynecology*. 2013; 15 (3): 4–7. [in Russian]
4. Клинышкова Т.В., Самосудова И.Б. Взаимосвязь кольпоскопических индексов с экспрессией p16, Ki-67, E7 у больных с CIN. *Акушерство и гинекология*. 2013; 3: 80–4. / Klinyshkova T.V., Samosudova I.B. *Vzaimosviaz' kol'poskopicheskikh indeksov s ekspressiei r16, Ki-67, E7 u bol'nykh s CIN. Akusherstvo i ginekologiya*. 2013; 3: 80–4. [in Russian]
5. Ikenberg H, Petry W, Angeloni C et al. P16/Ki67 dual-stained cytology in primary screening for cervical cancer and as triage tool in PRP negative/HPV positive cases. *Eurogin, Lisbon 2011*; p. 120.
6. Carozzi F, Gillio-Tos A, Confortini M et al. Risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia during follow-up in HPV-positive women according to baseline p16-INK4A results: a prospective analysis of a nested substudy of the NTCC randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14 (2): 168–76.
7. Murphy N, Heffron CC, King B et al. p16INK4A positivity in benign, pre-malignant and malignant cervical glandular lesions: a potential diagnostic problem. *Virchows Arch* 2004; 445 (6): 610–5.
8. Wright TC Jr, Bebens CM, Ranger-Moore J et al. Triage of HPV-positive women with p16/Ki-67 dual-stained cytology: Results from a substudy nested into the ATHENA trial. *Gynecol Oncol* 2017; 144 (1): 51–6.
9. Wentzensen N, Fetterman B, Castle PE et al. p16/Ki-67 Dual Stain Cytology for Detection of Cervical Precancer in HPV-Positive Women. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107 (12): dju257.
10. Gustinucci D, Giorgi Rossi P, Cesarini E et al. Use of Cytology, E6/E7 mRNA, and p16INK4a-Ki-67 to Define the Management of Human Papillomavirus (HPV)-Positive Women in Cervical Cancer Screening. *Am J Clin Pathol* 2016; 145 (1): 35–45.
11. Benevolo M, Allia E, Gustinucci D et al. New Technologies for Cervical Cancer Screening 2 (NTCC2) Working Group. Interobserver reproducibility of cytologic p16INK4a /Ki-67 dual immunostaining in human

- papillomavirus-positive women. Cancer Cytopathol* 2017; 125 (3): 212–20.
12. De Vivar AD, Dawlett M, Wang JP et al. Clinical performance of hybrid capture 2 human papillomavirus testing for recurrent high-grade cervical/vaginal intraepithelial neoplasm in patients with an ASC-US Pap-panicolaou test result during long-term posttherapy follow-up monitoring. *Arch Pathol Lab Med* 2015; 139 (2): 219–24.
13. Skinner SR, Wheeler CM, Romanowski B. Progression of HPV infection to detectable cervical lesions or clearance in adult women: Analysis of the control arm of the VIVIANE study. *Int J Cancer* 2016; 138 (10): 2428–38.
14. Cbang Y, Duan Y. Analysis of factors associated with recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after loop electrosurgical excision procedure. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2014; 94 (47): 3751–4.
15. Rodriguez-Manfredi A, Alonso I, del Pino M et al. Predictors of absence of cervical intraepithelial neoplasia in the conization specimen. *Gynecol Oncol* 2013; 128 (2): 271–6.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Клинышкова Татьяна Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: klin_tatyana@mail.ru

Миронова Ольга Николаевна – врач высшей квалификационной категории клинической лабораторной диагностики патоморфологического отд. БУЗОО КДЦ.

E-mail: mironova63@gmail.com