

ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЕ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЭТИОЛОГИЮ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКУ

© А.Б. Жукова

ООО «Долголетие», Санкт-Петербург

Для цитирования: Жукова А.Б. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки: современный взгляд на этиологию, патогенез, диагностику // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68. – № 6. – С. 87–98. <https://doi.org/10.17816/JOWD68687-98>

Поступила: 18.09.2019

Одобрена: 30.10.2019

Принята: 12.12.2019

■ Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения — одна из самых распространенных патологий женской репродуктивной сферы, чаще встречающаяся у пациенток репродуктивного возраста. Результатом прогрессирования данной патологии может стать рак шейки матки. Как правило, рак шейки матки не возникает сразу, а развивается в течение длительного периода времени, проходя ряд стадий. Динамический контроль и определение маркеров прогрессии плоскоклеточных интраэпителиальных поражений необходимы для предотвращения развития рака шейки матки. В статье представлены современные данные об этиологии, патогенезе и диагностике данной патологии.

■ **Ключевые слова:** плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки; HSIL; LSIL; вирус папилломы человека онкогенного и неонкогенного типов; CIN 1, CIN 2, CIN 3; рак шейки матки.

SQUAMOUS INTRAEPITHELIAL LESIONS OF THE CERVIX: A MODERN VIEW OF ETIOLOGY, PATHOGENESIS, AND DIAGNOSIS

© A.B. Zhukova

Dolgoletiy Ltd., Saint Petersburg, Russia

For citation: Zhukova AB. Squamous intraepithelial lesions of the cervix: a modern view of etiology, pathogenesis, and diagnosis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(6):87-98. <https://doi.org/10.17816/JOWD68687-98>

Received: September 18, 2019

Revised: October 30, 2019

Accepted: December 12, 2019

■ Squamous intraepithelial lesions of the cervix are one of the most common pathologies of the female reproductive system, mainly affecting patients of reproductive age. The progression of this pathology can result in the development of cervical cancer. As a rule, cervical cancer does not occur immediately, but develops over a long period of time, going through a series of stages. Dynamic monitoring and identification of squamous intraepithelial lesions progression markers are necessary to prevent the development of cervical cancer. The article presents current data on the etiology, pathogenesis, and diagnosis of this pathology.

■ **Keywords:** squamous intraepithelial lesions of the cervix; HSIL; LSIL; oncogenic and non-oncogenic human papillomavirus types; CIN 1, CIN 2, CIN 3; cervical cancer.

Введение

Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения (ПИП) шейки матки являются одной из самых распространенных патологий женской репродуктивной системы. Данная группа заболеваний в большей степени поражает пациенток репродуктивного возраста. Самым грозным исходом ПИП является рак шейки матки (РШМ).

В процессе онтогенеза в зоне стыка многослойного плоского и цилиндрического эпителия цилиндрический эпителий на эктоцервиксе замещается многослойным плоским. Это так называемая молодая метаплазия, которая с течением времени зреет и становится неотличимой от оригинального многослойного плоского эпителия. Именно метаплазированный и цилиндрический эпителий уязвимы для воз-

действия повреждающих факторов. В процессе метаплазии происходит активная пролиферация, в это время при воздействии кофакторов риска возможно появление клеток с поломками ДНК, которые при нарушении регуляции апоптоза могут дать начало целому клону атипичных клеток [1].

Классификация патологии шейки матки

В настоящее время используют несколько классификаций патологии шейки матки, которые отражают взаимосвязь состояний и процессов.

В Российской Федерации наиболее часто применяют цитологическую классификацию Бетесда. Данная классификация разработана для более эффективной передачи информации от лаборатории врачам клинических специальностей.

В цитологической классификации Бетесда выделяют следующие типы мазков: NILM (no intraepithelial lesion or malignancy), куда включены норма, реактивные и репаративные изменения, относящиеся к доброкачественным процессам; плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой и высокой степени градации (squamous intraepithelial lesions of low grade and high grade — L-SIL и H-SIL); ASC-US (атипичные клетки плоского эпителия неясного значения); ASC-H (атипичные клетки плоского эпителия, не позволяющие исключить поражение высокой степени градации); инвазивный плоскоклеточный рак. Описывают также изменения железистых клеток: неклассифицируемые эндоцервикальные клетки, клетки эндометрия, атипичные железистые клетки, неопластические, эндоцервикальную аденокарциному *in situ*, аденокарциному, другие злокачественные новообразования.

Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени (L-SIL) — это изменения, связанные с цитопатическим действием папилломавирусной инфекции, в том числе койлоцитоз и слабая дисплазия (цервикальная интраэпителиальная неоплазия I степени — CIN 1). Однако слабая дисплазия может быть следствием хронического воспаления как вирусной, так и бактериальной этиологии. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени (H-SIL) включают умеренную дисплазию (CIN 2), тяжелую дисплазию (CIN 3) и внутриэпителиальный рак (*carcinoma in situ*). Для клинициста термины ASC-US и ASC-H мало информативны, но они

ориентируют врача на то, что данная пациентка нуждается в обследовании и/или в динамическом наблюдении.

Этиология и патогенез плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки

Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения представляют собой заболевания, ассоциированные по большей части с вирусом папилломы человека (ВПЧ). Однако одного инфицирования для развития патологии шейки матки недостаточно. Необходимо действие так называемых кофакторов: например, хронического цервицита, как специфического (хламидийного, микоплазменного), так и неспецифического (под воздействием собственной микрофлоры); инфицирование несколькими типами ВПЧ; инфицирование как онкогенными, так и неонкогенными типами ВПЧ; инфицирование вирусом простого герпеса 1-го и 2-го типов, цитомегаловирусом; снижение местного иммунитета; которое достаточно часто наблюдается при дисбиозе влагалища [2].

При поражениях H-SIL отмечается более четкая связь с ВПЧ высокого онкогенного риска.

На сегодняшний день известно более 100 типов ВПЧ, из них к степени высокого онкогенного риска относят 79 видов. Около 34 типов могут инфицировать генитальный тракт. Все типы ВПЧ, ассоциированные с интраэпителиальным поражением шейки матки, делят на две группы по степени онкогенности: высокого риска, выявляемые при злокачественных опухолях, и низкого риска, выявляемые при доброкачественных поражениях шейки матки.

По некоторым литературным данным, ассоциация дисплазии шейки матки I и II степеней с ВПЧ высокого онкогенного риска прослеживается в 57 %, а тяжелой дисплазии и РШМ — в 90–95 %. По данным С.И. Роговской, за 2011 г. ассоциация ПИП с ВПЧ низкого онкогенного риска прослеживается в 25 % случаев, а с ВПЧ высокого онкогенного риска — в 75 % [3].

Наибольшим онкогенным потенциалом характеризуются ВПЧ 16-го и 18-го типов, которые выявляются примерно в 70 % случаев РШМ. Прослеживается четкая взаимосвязь между плоскоклеточным раком и ВПЧ 16-го типа, аденокарциномой и ВПЧ 18-го типа [4].

В процессе формирования интраэпителиального поражения, ассоциированного с ВПЧ

высокого онкогенного риска, выделяют несколько этапов:

- первичное инфицирование вирусом;
- персистенция генома вируса папилломы в эписомальной форме и возможность продукции вирусных частиц с последующей вторичной инфекцией;
- интеграция вирусной ДНК в клеточный геном. Данный этап наиболее значим, поскольку появляется новый качественный сдвиг во взаимоотношениях вируса и клетки хозяина. Встраивание ДНК ВПЧ в геном клетки сопровождается нарушением структуры гена *E2* — репрессора *E7*. При интеграции ДНК вируса синтез белка *E2* прекращается из-за нарушения структуры соответствующего гена, вследствие чего активируется синтез и накопление белка *E7*;
- индукция мутаций в ДНК клетки хозяина, которая вызывает нестабильность клеточного генома;
- возникновение клона клеток с мутационной ДНК, содержащих интегрированную ДНК вируса папилломы;
- активное размножение данного клона клеток, рост опухоли.

При инфицировании вирус проникает в эпителиоциты базальных слоев, чему способствуют микротравмы, причем, по мнению большинства исследователей, наиболее уязвимой является зона трансформации — область стыка многослойного плоского эпителия шейки матки и цилиндрического. Вирусная ДНК способна находиться в клетке в двух формах — эписомальной и интегрированной [5].

При поражениях L-SIL чаще определяют эписомальные формы вирусной ДНК. В процессе канцерогенеза ДНК вируса встраивается в геном уже инфицированной клетки, вызывая ее пролиферацию. Возникает интегрированная форма ВПЧ. Ее зачастую обнаруживают при интраэпителиальных поражениях высокой степени [5].

Вирусные белки *E1*, *E2*, *E6*, *E7* играют ведущую роль в канцерогенезе опухолей шейки матки. Началом процесса являются мутации в различных отделах гена *E1*, который отвечает в норме за эписомальную форму ДНК ВПЧ. В результате повреждения вирусных генов *E1* и *E2* геном ВПЧ встраивается в хромосомы клетки хозяина. Потеря функциональной активности гена *E2* усиливает активность генов *E6* и *E7*. Эти гены непосредственно запускают процессы опухолевой трансформации

за счет способности образовывать комплексы с регуляторами клеточного роста — белка *P53* (для *E6*) и *Rb* (для *E7*), которые в результате повреждения или мутации превращаются в онкогены, запускающие бесконтрольную пролиферацию. Белки *E6* и *E7* связываются с белками *P53* и *Rb*, вызывая их деградацию. Это приводит к подавлению апоптоза, также подавляется выработка интерферона, увеличивается продолжительность жизни клеток за счет активации теломеразы, усиливается клеточная пролиферация, изменяются защитные регуляторные механизмы, обеспечивающие восстановление ДНК, это способствует дестабилизации генома и возникновению хромосомных мутаций в геноме хозяина, что является эндогенным фактором опухолевой прогрессии [5, 6].

При поражениях ВПЧ низкого онкогенного риска ДНК вируса, как правило, находится в эписомальном состоянии. Вирус проникает в эпителиоцит, начинается наработка вирусных белков и сборка вирионов, которые, выходя на поверхность, разрывают клетку. Затем инфицируются новые клетки. Появляются койлоциты, нарушается процесс кератинизации — появляются пара-гипер-дискератиноциты, двоядерные клетки, однако мутаций в ДНК клетки хозяина с образованием атипии, как правило, не происходит. Возможно пограничное изменение ядер клеток как проявление цитопатического действия вируса [4].

Большое внимание уделяется эстрогенам, как факторам стимуляции пролиферации клеток, приводящих к развитию гиперпластических и диспластических процессов. Одним из наиболее агрессивных ключевых метаболитов эстрогена является 16 α -гидроксиэстрон (16 α -ОНЕ1), способный образовывать прочные ковалентные связи с эстрогеновыми рецепторами и вызывать пролонгированный эстроген-зависимый пролиферативный эффект [5, 7]. По мнению Н.И. Кондрикова, 16 α -ОН является «агрессивным» гормоном, вызывающим длительный эффект и приводящим к неконтролируемой пролиферации, возникновению клеток с поломками ДНК и формированию клона опухолевых клеток. Однако в своих работах автор подчеркивает, что неизмененные эпителиальные клетки шейки матки не способны обеспечивать переход эстрадиола в 16 α -ОН [8].

В литературе описана также ситуация, когда опухолевая трансформация (инициация) происходит под влиянием прямых канцерогенных

воздействий, а гормоны вызывают активацию опухолевого роста [9].

Трансформация эстрогенов в катехолэстрогены и затем в метаболиты в результате свободно-радикальных реакций, по современным представлениям, составляет основу реализации гормональных повреждающих ДНК эффектов [9].

В ряде исследований также отмечена особая роль инфекционного фактора в развитии ПИП. Происходит цепь взаимосвязанных нарушений: изменяется кровоснабжение подлежащей стромы слизистой, угнетается местный иммунитет, нарушается клеточное обновление эпителиального пласта [2].

Хронический воспалительный процесс шейки матки (хронический цервицит) лежит в основе развития дисплазии и РШМ. Бактериальные цервициты составляют 40–50 %. Хронический воспалительный процесс возникает, когда самоочищающаяся система влагалища не справляется и острое воспаление переходит в хроническое. Развившийся хронический воспалительный процесс обуславливает развитие дистрофических изменений в многослойном плоском эпителии, нарушение контактов между клетками, лейкоцитарную и лимфоцитарную инфильтрацию стромы. Количество гликогена уменьшается. Вместе с этим развивается вторичный дефицит местного гуморального и клеточного иммунитета [8, 9].

Хронический неспецифический процесс приводит к образованию неспецифических защитных антимикробных оксидов, которые способны повреждать ДНК хозяина. В результате складываются условия для появления атипичных клеток и последующего размножения данной атипической группы, при этом возникает целый клон атипических клеток. Развиваются ПИП, в зависимости от величины поражения эпителиального пласта подразделяющиеся на поражения низкой и высокой степени градации [10, 11].

Влагалищный дисбиоз — состояние, при котором отсутствует клиника воспаления (вагинита), вытеснение нормальной микрофлоры условно патогенными микроорганизмами. Бактериальный вагиноз относится к влагалищному дисбиозу, по сути, является полимикробным невоспалительным вагинальным синдромом, возникающим в результате резкого дисбаланса вагинальной микрофлоры. Доминирующие микроорганизмы рода *Lactobacillus* замещаются ассоциацией таких бактерий, как *Gardnerella vaginalis*, анаэро-

бов (*Bacteroides*, *Mobiluncus*, *Atopobium*, *Peptostreptococcus*) и *Mycoplasma hominis* [16, 17]. В литературе, посвященной бактериальному вагинозу, особое внимание уделено обсуждению сочетания бактериального вагиноза с ВПЧ и кандидозом. При сочетанном воздействии бактериального вагиноза и вульвовагинального кандидоза отмечается усиленная адгезия дрожжеподобных грибов к эпителиоцитам, в результате накапливаются такие факторы агрессии, как эндотоксин, протеолитические и липолитические ферменты, которые способны вызвать патологические изменения в тканях.

Сочетанное действие бактериального вагиноза и ВПЧ обуславливает нарушение механизмов иммунной защиты, что вместе с другими кофакторами канцерогенеза способствует персистенции ВПЧ. По данным современных исследований, прослеживается связь повышенного уровня медиаторов воспаления с ПИП, цитокинов IL-1, IL-8 с цервикальным раком, а IL-6 с CIN [10–15]. В.Н. Прилепская предлагает рассматривать герпесвирусы как фактор канцерогенеза шейки матки наряду с ВПЧ [5]. Объясняется это следующим: при герпетической инфекции повышается пролиферация эпителия, снижаются процессы апоптоза, изменяется генетический код клеток. Действительно, на фоне герпетической инфекции нередко выявляют ПИП и РШМ. Прослеживается связь между патологическим действием вируса простого герпеса 2-го типа и развитием плоскоклеточной карциномы. Злокачественную трансформацию клеток может вызывать как целый геном вируса, так и его небольшие фрагменты [9, 11, 14, 17].

Диагностика плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки

Цитологический метод

Один из первых и основных методов диагностики патологии шейки матки — цитологическое исследование клеток, взятых путем соскоба с экто- и эндоцервикса, предложенное Папаниколау в 40-х годах прошлого века. Исследование мазков, взятых с экто- и эндоцервикса, — общепринятый морфологический метод диагностики, благодаря которому можно оценить эпителий при различных состояниях шейки матки. Эффективность метода разные авторы оценивают от 46 до 96 % [18–21]. Чувствительность цитологического метода составляет, по данным разных авторов, от

66 до 83 %. Специфичность цитологического метода достаточно высока — 60–85 % [22, 23]. Важную роль играют качественное получение клинического материала, метод окраски мазков, квалификация цитолога. Информативный цервикальный образец должен содержать адекватное количество клеток плоского и цилиндрического эпителия, взятых с экто- и эндоцервикса, включать клетки из зоны стыка эпителиев [24–26].

Более современным методом является жидкостная цитология. Это тот же морфологический метод диагностики, только клинический материал помещают не на стекло, а в жидкую транспортную среду. Метод позволяет получить качественный препарат с тонким монослоем клеток, снижает количество ложноотрицательных результатов благодаря консервирующей транспортной среде, препятствующей повреждению клеток. Кроме того, жидкая среда исключает бактериальное загрязнение. Образцы клеточной суспензии в дальнейшем пригодны для проведения тестирования на ВПЧ, урогенитальные инфекции и для определения молекулярных маркеров онкогенеза [26–31].

Кольпоскопия

Цель кольпоскопического исследования — визуализация измененных участков на шейке матки, определение их локализации для биопсии в зоне максимального поражения [32]. Чувствительность кольпоскопии достигает 60–80 % для диагностики Н-SIL и РШМ, а специфичность, по данным разных авторов, составляет от 50 до 80 %, причем чувствительность кольпоскопии при Н-SIL достоверно выше, чем при L-SIL. По данным исследования, проведенного R. Voiante, чувствительность для L-SIL составляет 51 %, для Н-SIL — 63 % [33].

Кольпоскопия в Российской Федерации является высокоинформативным, широкодоступным и недорогим методом диагностики заболеваний шейки матки, значительно повышающим эффективность обследования. Осмотр шейки матки позволяет выявить атипические участки, с которых возможно прицельное получение материала для гистологического исследования. Возможно проведение как прицельной ограниченной кольпоскопически направленной биопсии, взятой с участков с наиболее выраженными изменениями, так и эксцизии — полное удаление атипического участка в пределах здоровых тканей. Благодаря этому можно выбрать оптимальные способы

ведения пациенток и контролировать состояние эпителия шейки матки. Эффективность кольпоскопии постоянно изучают, причем уже на новом уровне с применением цифровой диагностики и возможностью архивирования и последующего сравнения результатов исследований [1, 4].

Главные преимущества кольпоскопии по сравнению с другими методами обследования шейки матки:

- высокая чувствительность при диагностике Н-SIL;
- возможность оценки больших поверхностей;
- выявление локализации атипического поражения;
- неинвазивность.

Дополнительное преимущество метода заключается в возможности многократного повторения.

При дисплазии гистологические изменения эпителия кольпоскопически проявляются в виде тех или иных аномальных картин (ацето-белого эпителия, йод-негативной зоны, пунктуации, мозаики, атипических сосудов), причем выраженность признака обычно напрямую коррелирует со степенью тяжести поражения [11, 14, 18].

Недостатки метода:

- достаточно низкая специфичность. Аномальные кольпоскопические картины (например, тонкий ацето-белый эпителий) также могут наблюдаться при активной метаплазии (физиологическая норма). Грубый ацето-белый эпителий может наблюдаться как при гиперкератозе, так и при Н-SIL.
- субъективность оценки кольпоскопической картины [11, 14, 18].

Гистологический метод

Гистологический метод является золотым стандартом в диагностике РШМ. Ограничивает данный метод диагностики патологии шейки матки невозможность частого проведения в связи с инвазивностью процедуры получения клинического материала. Следует также отметить высокую стоимость, трудность в интерпретации некоторых состояний, получение не всегда адекватного (прицельного) материала [19, 34]. Клинический материал для гистологического исследования может быть получен либо путем биопсии — прицельного взятия материала, при необходимости из нескольких точек, либо путем эксцизии — широкого удаления атипического участка шейки матки, либо кони-

зации — удаления части шейки матки конусом с захватом определенной части цервикального канала. При поражениях высокой степени градации конизация шейки матки дополняют выскабливанием оставшейся части цервикального канала. Современные руководства рекомендуют использовать не конхотом для прицельной биопсии, а специальные биопсийные щипцы или электропетлю. В литературе отсутствуют данные об эффективности ножевой и петлевой биопсии, однако петлевую биопсию признают более щадящей [19, 35, 36].

Молекулярно-биологический метод выявления вируса папилломы человека

Обнаружение ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска с определением количества вируса — важный элемент скрининга РШМ [5, 22, 37–39]. Данный метод является очень важной составляющей при дифференциальной диагностике ASC-US и L-SIL. Отмечается значимость ВПЧ-тестирования в контроле излеченности [40–45].

Активно обсуждается вопрос об использовании показателя количественной оценки присутствия ВПЧ в качестве прогностического критерия. При значительном содержании ВПЧ (более 10^5 копий ДНК ВПЧ на 100 мкл исследуемого материала) спонтанная элиминация наблюдается реже и при этом выше риск прогрессирования заболевания. Другие исследователи считают, что наряду с клинически значимым количественным порогом очень важна форма ВПЧ — эписомальная или интегрированная [23, 46–50]. A. Rjdriguez-Manfredi показали низкую вероятность CIN в постконизационном образце ВПЧ-негативных пациентов и пациентов с низкой вирусной нагрузкой [50].

Молекулярные маркеры пролиферации являются важной диагностической и прогностической характеристикой патологии шейки матки.

К сожалению, возможности традиционных методов обследования ограничены. Это может быть причиной проведения большого количества неоправданных оперативных вмешательств, после которых могут развиваться осложнения, негативно влияющие на репродуктивную функцию [5, 14, 19, 51]. По данным О.В. Качалиной, до 80,3 % эксцизий не были оправданы, поскольку не имели данных о CIN 2+ [52]. В связи с вышеперечисленным необходимо из числа всех ВПЧ-инфицированных женщин выделить группу высокого риска. При эписомальном состоянии ВПЧ в тканях наблю-

даются доброкачественные процессы. Опасна длительная персистенция ВПЧ. В качестве маркера прогрессирования заболевания используют полноразмерную матричную РНК (мРНК) генов E6 и E7. Эффективный контроль стадии вирусного процесса очень важен для выбора индивидуальной тактики ведения пациенток [48]. Это особенно актуально для пациенток с L-SIL. У пациенток с диагнозом CIN 2+ и раком *in situ* определять E7 нецелесообразно, поскольку тактика ведения известна. При выявлении E7 в цервикальных пробах после терапии следует предположить персистенцию ВПЧ, что будет показанием для активного наблюдения и/или дальнейшего лечения [52].

В последнее время в зарубежной литературе появилось много публикаций, в которых показана роль микроРНК в развитии CIN. У человека исследовано 2216 зрелых молекул микроРНК, они контролируют функциональную активность более трети генов генома. МикроРНК представляют собой короткие одноцепочечные молекулы длиной 20–25 нуклеотидов и регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. Они блокируют синтез белка с мРНК. Как показали многочисленные исследования, повышение или снижение экспрессии определенных микроРНК связано с развитием предраковых и раковых процессов шейки матки [53].

Большой интерес вызывают исследования, посвященные изучению метаболических процессов в диспластических и опухолевых клетках эпителия шейки матки.

В литературе есть данные о связи между увеличением концентрации белков семейства HIF (гипоксией индуцируемый фактор) и стадией развития CIN. В нормальных клетках для получения 90 % аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) используют процессы тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования, и лишь 10 % АТФ образуется в результате анаэробного гликолиза. В раковой клетке метаболическое репрограммирование характеризуется увеличением анаэробного гликолиза и уменьшением митохондриального окислительного фосфорилирования — способность, которую приобретают клетки в процессе опухолевой трансформации. Отто Варбург в 20-х годах прошлого века показал, что в раковых клетках повышен уровень гликолиза с образованием лактата даже при наличии достаточного количества кислорода. Это явление назвали эффектом Варбурга. Варбург предполагал, что аэробный

гликолиз происходит в результате нарушения окислительного метаболизма в митохондриях. В настоящее время считают, что всем раковым клеткам присущ анаэробный гликолиз еще на стадии самой ранней онкологической трансформации. Это проявляется еще до наступления дефицита кислорода, который возникает в условиях недостаточной васкуляризации быстрорастущей опухоли. Способность к быстрому захвату глюкозы, выбросу лактата и высокая скорость аэробного гликолиза, благодаря повышенной экспрессии соответствующих переносчиков и ферментов, предоставляют опухолевым клеткам преимущество перед нормальными клетками. Это обеспечивает их выживание в условиях развивающейся гипоксии и увеличения концентрации проапоптотических цитокинов в результате роста опухоли.

Помимо ферментов и переносчиков, которые принимают участие в метаболических процессах, в опухолевых клетках увеличивается концентрация полипептидов регуляторного типа, стимулированных гипоксией, в том числе белков семейства HIF, α - и β -субъединицы HIF образуют гетеродимер, который проникает в ядро и выполняет функции фактора транскрипции, связываясь с соответствующим участком ДНК. В результате активируются гены, контролирующие работу митохондрий. Это приводит к изменению экспрессии соответствующих белков. Прослеживается связь между экспрессией HIF-1- α при CIN и стадией заболевания. При CIN 1–2 экспрессия данного маркера незначительна, а при CIN 3 наблюдаются гиперэкспрессия, экспрессия HIF-1- α в нормальных клетках эпителия шейки матки не увеличивается. Таким образом, метаболическое репрограммирование можно считать отличительной чертой раковых клеток. Оно играет важную роль в адаптации и выживании в новых условиях. В настоящее время активно исследуют нарушение функций митохондриального аппарата клетки в процессе канцерогенеза [54].

В ряде исследований описано использование еще двух белков, связанных с митохондриальным аппаратом, в качестве молекулярных маркеров — белка наружной митохондриальной мембраны — потенциалзависимый анионный канал 1 (VDAC1) и белка гексокиназа-2 (HK2) [55].

Сообщают о возможной предрасположенности к развитию патологии шейки матки. Очень интересна информация о патогенетической значимости аллельных и генотипиче-

ских вариантов полиморфизма *rs800629* TNF- α в формировании CIN шейки матки. По данным Д.Ю. Юлдашевой, выявлено статистически значимое отличие по частоте аллельных вариантов исследуемого полиморфизма *rs1800629* TNF- α между пациентами с CIN и здоровыми женщинами. Гомозиготное состояние (G/G) данного полиморфного варианта было значительно более благоприятно, чем гетерозиготное (G/A) [56].

Доказана значимость изменения экспрессии белков p16 и Ki67 для дифференциальной диагностики тяжести поражения и прогнозирования течения заболевания. Е.А. Коган и др. изучали корреляцию экспрессии данных белков и тяжесть поражения: оценивали операционный материал 91 пациентки с ПИП путем гистологического и иммуногистохимического исследования (ИГХ). Предварительно проводили ВПЧ-тестирование методом ПЦР в режиме реального времени и цитологическое исследование [57]. ИГХ-исследование образцов с CIN 2+ показало повышенную экспрессию белка p16 по всей глубине эпителиального слоя, а Ki-67 — от 60 до 100 % эпителиальных клеток шейки матки. Таким образом, ранняя диагностика ПИП должна включать цитологическое и иммуноцитохимическое исследование белков p16/Ki-67 и ВПЧ-тестирование методом ПЦР в режиме реального времени. Это особенно важно для исключения транзитной формы папилломавирусной инфекции при обследовании женщин моложе 30 лет [57].

Представлена информация о корреляции снижения экспрессии ряда генов мРНК — *PGR*, *BCL2* с исходами L-SIL. Данные маркеры можно рассматривать как возможные критерии прогнозирования развития неоплазии при ВПЧ-носительстве [58].

Кроме того, проведены исследования и получены данные о связи прогрессии дисплазии с экспрессией трансформирующего фактора роста β (TGF- β). Фактор роста β активизирует апоптоз в большинстве клеток и, соответственно, выступает антипролиферативным фактором в нормальных эпителиальных клетках и на ранних стадиях онкогенеза. При переходе CIN в карциному снижается восприимчивость трансформированных клеток к антипролиферативному действию цитокинов семейства TGF- β . По результатам исследования, проведенного Е.И. Самodelкиным, активность TGF- β в клетках эпителия эктоцервикса по мере прогрессирования CIN уменьшается, вплоть до полного исчезновения. Это говорит о сниже-

нии антипролиферативной активности эпителия посредством аутокринной регуляции [59].

Еще один немаловажный маркер прогнозирования течения неопластических процессов шейки матки — фактор WIF-1. Данный фактор находится в неактивном состоянии в злокачественных клетках человека различного происхождения. При экспериментальном восстановлении экспрессии WIF-1 в опухолевых клетках происходит выраженная опухолевая супрессия: снижение инвазивного и метастатического потенциала опухолевых стволовых клеток. Промоторное ДНК-метилирование соответствующего гена на ранних стадиях канцерогенеза является основным механизмом инактивации фактора WIF-1. Таким образом, статус метилирования гена, кодирующего данный фактор, можно рассматривать как диагностический онкомаркер и прогностический клинический маркер, необходимый для выбора тактики ведения пациенток [60].

Огромное значение в поддержании иммунитета и гомеостаза женского полового тракта имеет цервик-вагинальная жидкость (ЦВЖ), молекулярный состав которой можно рассматривать как один из биомаркеров гинекологической патологии. Белковый состав ЦВЖ реагирует на ранние изменения, происходящие при поражении эпителия шейки матки ВПЧ. При проведении протеомного анализа ЦВЖ выявлено 16 возможных биомаркеров, из которых наиболее перспективны у пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки два белка: альфа-актинин-4 и изозим пируваткиназа. М.Д. Зардиашвили и др. показали, что в образцах ЦВЖ женщин с папилломавирусной инфекцией содержание альфа-актинина-4 достоверно отличается от содержания данного белка в образцах ЦВЖ пациенток контрольной группы. Причем количество данного белка коррелирует со временем персистенции ВПЧ. Отмечена корреляция между ВПЧ-нагрузкой, степенью тяжести CIN и уровнем данных маркеров в ЦВЖ. Исходя из изложенного выше, изучение протеомного и метаболомного профилей ЦВЖ перспективно для прогнозирования течения неоплазии [61].

Большой интерес представляют исследования по изучению уровня экспрессии белков L1 ВПЧ и NuMA1 в прогнозе развития CIN, ассоциированной с ВПЧ высокого канцерогенного риска.

Капсидный белок ВПЧ L1 является фактором, специфичным для ВПЧ-поражения. Он связан с продукцией вируса, которая возможна

только при сохранении продукции генов ВПЧ в неизмененном состоянии и, соответственно, в неизмененном эпителии. При повреждении ДНК ВПЧ вирусный ген L1 в генетически нестабильной клетке инактивируется и утрачивает способность к производству капсидного белка. Это не позволяет сформировать вирусные частицы при CIN и РШМ. С применением этого биомаркера в Германии в начале XXI века появилась возможность придерживаться выжидательной тактики при наличии CIN 2 и CIN 2–3, когда оперативное вмешательство рискованно или затруднительно по каким-либо причинам или в случае отказа пациентки от оперативного вмешательства.

Экспрессия NuMA1 в фазах G1, S, G2 клеточного цикла характеризует, во-первых, организацию хроматина, во-вторых, продукцию ряда генов, и в первую очередь это касается семейства p53, которое служит супрессором для образования злокачественных опухолей, его еще называют «стражем генома».

По результатам исследования, которое провели В.А. Ершов и А.С. Лисянская, было показано, что при продукции L1 и NuMA1 или хотя бы одного из данных белков в атипичных клетках регресс CIN 3 плоского эпителия шейки матки отмечается в 54,1 % случаев, персистенция — в 43,2 %, прогрессирование — в 2,7 % случаев. Регресс CIN 3 с экспрессией L1 и/или NuMA1 наблюдали спустя 6 мес. после первичного выявления патологии, максимальные показатели регресса зарегистрированы спустя 12 мес. При наличии отрицательных маркеров (L1 и/или NuMA1) степень тяжести первично выявленной дисплазии сохранялась в срок от 2 до 9 мес., у беременных при наличии положительных маркеров в атипичных клетках наступили роды с последующим восстановлением типичного строения плоского эпителия шейки матки, в 40 % случаев дисплазии регрессировали. У беременных с отрицательными маркерами в атипичных клетках при контрольном исследовании наблюдали персистенцию CIN 3 [62].

Еще одно направление — оптико-электрическая диагностика, основанная на определении разницы между отраженными низкоуровневыми электрическими и световыми сигналами от нормального и от аномально измененного эпителия шейки матки. Примером такого метода служит сканер TruScreen, принцип работы которого основан на использовании инфракрасного видимого света. В литературе представлены данные о диагностической ценности TruScreen

по сравнению с PAP-тестом: чувствительность — 67–70 % и специфичность — 81 %. При использовании системы TruScreen и цитологического исследования значительно повышается чувствительность (87 %) и специфичность (93 %) исследования, что говорит о перспективности сочетанной диагностики. Однако на территории РФ этот метод применяют редко [63].

Таким образом, комплексное исследование состояния слизистой шейки матки должно включать тестирование на ВПЧ высокого канцерогенного риска, оценку состояния микробиоценоза влагалища, онкоцитологическое исследование, а также выявление молекулярных маркеров клеточной пролиферации. При выявлении SIL в цитологическом исследовании и/или обнаружении ВПЧ высокого онкогенного риска необходимо проведение кольпоскопии. Такое обследование следует выполнять при диспансеризации пациенток с патологией шейки матки. Однако необходимо определить кратность и последовательность проведения данных диагностических мероприятий, показания для кольпоскопии и биопсии и последующей гистологической верификации степени поражения, установить вид и объем оперативного лечения с учетом групп риска прогресса неоплазии.

Литература

1. Дамиров М.М. Кольпоскопия: руководство для врачей. — М.: Бином, 2013. — 256 с. [Damirov MM. Kol'poskopiya: rukovodstvo dlya vrachei. Moscow: Binom; 2013. 256 p. (In Russ.)]
2. Коваль Е.А. Клинико-морфологическая характеристика и оптимизация терапии эктопии цилиндрического эпителия, ассоциированной с хроническим цервицитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Челябинск, 2005. — 22 с. [Koval' EA. Kliniko-morfologicheskaya harakteristika i optimizaciya terapii ehktopii cilindricheskogo ehpiteliya, associirovannoi s hronicheskim cervicitom. [dissertation] Chelyabinsk; 2005. 22 p. (In Russ.)]. Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01003009548>. Ссылка активна на 14.06.2019.
3. Роговская С.И., Подзолкова Н.М. Квадривалентная вакцина анти-ВПЧ: защита от рака и генитальных кондилом // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 2. — С. 36–41. [Rogovskaya SI, Podzolkova NM. Quadrivalent anti-HPV vaccine: the prevention of cancer and genital condylomas. *Akush Ginekol (Mosk)*. 2011;(2):36-41. (In Russ.)]
4. Бауэр Г. Цветной атлас по кольпоскопии / пер. с нем. О.А. Зубановой; под ред. С.И. Роговской. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 287 с. [Bauehr H. Farbatlas der kolposkopie. Translated from German O.A. Zubanova; ed. by S.I. Rogovskaia. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 287 p. (In Russ.)]
5. Патология шейки матки и генитальные инфекции / под ред. В.Н. Прилепской. — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — 383 с. [Patologiya shejki matki i genital'nye infekcii. Ed. by V.N. Prilepskaya. Moscow: MEDpress-inform; 2008. 383 p. (In Russ.)]
6. Хачатурян А.Р., Орехова Е.К., Толибова Г.Х., Траль Т.Г. Диагностическая ценность иммуноцитохимического метода при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки // Журнал акушерства и женских болезней. — 2015. — Т. 64. — № 3. — С. 47–51. [Khachatryan AR, Orekhova EK, Tolibova GK, Tral TG. Diagnostic value of p16inkα/Ki-67 dual-stained cytology in HPV-associated cervical diseases. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2015;64(3):47-51. (In Russ.)]
7. Agrawal T, Vats V, Wallace PK, et al. Role of cervical dendritic cell subsets, co-stimulatory molecules, cytokine secretion profile and beta-estradiol in development of sequelae to Chlamydia trachomatis infection. *Reprod Biol Endocrinol*. 2008;6:46. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-6-46>.
8. Кондриков Н.И. Патология матки: иллюстрированное руководство. — М.: Практическая медицина, 2008. — 334 с. [Kondrikov NI. Patologiya matki. Illyustrirovannoe rukovodstvo. Moscow: Prakticheskaya medicina; 2008. 334 p. (In Russ.)]
9. Андреева Е.Н., Григорян О.Р., Ужегова Ж.А., и др. Современные аспекты этиологии и патогенеза фоновых, предраковых процессов и рака шейки матки (обзор литературы) // Проблемы репродукции. — 2006. — Т. 12. — № 5. — С. 17–23. [Andreeva EN, Grigoryan OR, Uzhegova ZA, et al. Sovremennye aspekty jetiologii i patogeneza fonovyh, predrakovyh processov i raka shejki matki (obzor literatury). *Modern reproductive technologies*. 2006;12(5):17-23. (In Russ.)]
10. Молчанов О.Л., Тимошкова Ю.Л., Абашин В.Г., и др. О роли модуляции кислотности влагалищной жидкости в терапии бактериального вагиноза // Гинекология. — 2010. — Т. 12. — № 1. — С. 33–36. [Molchanov OL, Timoshkova YuL, Abashin VG, et al. O roli modulyacii kislotnosti vlagalishchnoj zhidkosti v terapii bakterial'nogo vaginoza. *Ginekologiya*. 2010;12(1):33-36. (In Russ.)]
11. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы / под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Прилепской. — М.: МЕДпресс-информ, 2005. — 432 с. [Zabolevaniya sheiki matki, vlagalishcha i vul'vy. Ed. by V.I. Kulakov, V.N. Prilepskaya. Moscow: MEDpress-inform; 2005. 432 p. (In Russ.)]
12. Клиническая гинекология: избранные лекции / под ред. В.Н. Прилепской. — 2-е изд. — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — 480 с. [Klinicheskaya ginekologiya: izbrannye lekcii. Ed. by V.N. Prilepskaya. 2nd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2008. 480 p. (In Russ.)]
13. Уварова Е.В., Анкирская С.А., Григоренко Ю.П., Кумыкова З.Х. Эффективность терапии бактериального вагиноза у женщин вне беременности (результаты многоцентрового исследования) // Акушерство и гинекология. — 2010. — № 1. — С. 52–56. [Uvarova YeV, Ankirskaya SA, Grigorenko YuP, Kumykova ZKh. Efficiency of therapies for bacterial vaginosis in nonpregnant women (results of a multicenter study). *Akush Ginekol (Mosk)*. 2010;(1):52-56. (In Russ.)]
14. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция / под ред.

- C.I. Rogovskoy, E.B. Lipovoy. – M.: Status Praesens, 2014. – 830 p. [Sheika matki, vlagalishche, vul'va. Fiziologiya, patologiya, kol'poskopiya, ehsteticheskaya korrekciya. Ed. by S.I. Rogovskaya, E.V. Lipova. Moscow: Izd-vo zhurn. StatusPraesens; 2014. 830 p. (In Russ.)]
15. Jimenez-Flores R, Mendez-Cruz R, Ojeda-Ortiz J, et al. High-risk human papilloma virus infection decreases the frequency of dendritic Langerhans' cells in the human female genital tract. *Immunology*. 2006;117(2):220-228. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2005.02282.x>.
16. Краснополянский В.И. Бактериальный вагиноз: информационно-методическое письмо. – М., 2008. – 20 с. [Krasnopol'skii VI. Bakterial'nyi vaginoz: informacionno-metodicheskoe pis'mo. Moscow; 2008. 20 p. (In Russ.)]
17. Сидорова И.С., Унанян А.Л., Кадырова А.Э. Бактериальный вагиноз: особенности этиопатогенеза, клиники, диагностики, лечения и профилактики // Эффективная фармакотерапия. – 2011. – № 1. – С. 62–67. [Sidorova IS, Unanyan AL, Kadyrova AE. Bakterial'nyi vaginoz: osobennosti ehtiopatogeneza, kliniki, diagnostiki, lecheniya i profilaktiki. *Jefferktivnaya farmakoterapiya*. 2011;(1):62-67. (In Russ.)]
18. Кулаков В.И., Паавонен Й., Прилепская В.Н., и др. Профилактика рака шейки матки: руководство для врачей. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 54 с. [Kulakov VI, Paavonen J, Prilepskaya VN, et al. Profilaktika raka sheiki matki: rukovodstvo dlya vrachei. Moscow: MEDpress-inform; 2008. 54 p. (In Russ.)]
19. Роговская С.И. Практическая кольпоскопия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 228 с. [Rogovskaya SI. Prakticheskaya kol'poskopiya. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 228 p. (In Russ.)]
20. Русакевич П.С. Заболевания шейки матки у беременных: диагностика, лечение, мониторинг, профилактика / под ред. П.С. Русакевич, Т.М. Литвиновой. – М.: Медицинское информационное агентство (МИА), 2006. – 142 с. [Rusakevich PS. Zabolevaniya sheiki matki u beremennyh: diagnostika, lechenie, monitoring, profilaktika. Ed. by P.S. Rusakevich, T.M. Litvinova. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo (MIA); 2006. 142 p. (In Russ.)]
21. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CI, et al. 2006 Consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(4):346-355. <https://doi.org/10.1016/j.aiog.2007.07.047>.
22. Прилепская В.Н., Коган Е.А., Трофимов Д.Ю., и др. Возможности диагностики и лечения заболеваний шейки матки // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 9. – С. 90–96. [Prilepskaya VN, Kogan EA, Trofimov DYU, et al. Possibilities of diagnosis and treatment of cervical disease. *Akush Ginekolog (Mosk)*. 2013;(9):90-96. (In Russ.)]
23. Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., Бебнева Т.Н., и др. Профилактика рака шейки матки: руководство для врачей / под ред. Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 190 с. [Suhih GT, Prilepskaya VN, Bebnova TN, et al. Profilaktika raka sheiki matki: rukovodstvo dlya vrachei. Ed. by G.T. Suhih, V.N. Prilepskaya. Moscow: MEDpress-inform; 2012. 190 c. (In Russ.)]
24. Роговская С.И., Прилепская В.Н. Профилактика папилломавирусной инфекции и рака шейки матки // Гинекология. – 2005. – Т. 7. – № 1. – С. 22–26. [Rogovskaya SI, Prilepskaya VN. Profilaktika papillomavirusnoi infekcii i raka sheiki matki. *Ginekologiya*. 2005;7(1):22-26. (In Russ.)]
25. Шабалова И.П., Касоян К.Т. Цитологическая диагностика заболеваний шейки матки. – 3-е изд., испр. и доп. – Тверь: Триада, 2010. – 231 с. [Shabalova IP, Kasoyan KT. Citologicheskaya diagnostika zabolevanii sheiki matki. 3rd ed. revised and updated. Tver': Triada; 2010. 231 p. (In Russ.)]
26. Письмо Министерства здравоохранения РФ от 2 ноября 2017 г. № 15-4/10/2-7676 «О направлении клинических рекомендаций (протокола лечения) „Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака“» [Letter From The Ministry of Health No 15-4/10/2-7676 "O napravlenii klinicheskikh rekomendacii (protokola lecheniya) 'Dobrokachestvennyye i predrakovye zabolevaniya sheiki matki s pozicii profilaktiki raka'", dated 2017 November 2. (In Russ.)]. Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71716538/>. Ссылка активна на 26.07.2019.
27. Коган Е.А. Комбинированная диагностика предрака и рака шейки матки с использованием жидкостной цитологии и ПЦР высокоонкогенных типов ВПЧ // Амбулаторно-поликлиническая практика – в эпицентре женского здоровья: материалы Всероссийского конгресса с международным участием; 20–23 марта 2012, Москва. – М., 2012. [Kogan EA. Kombinirovannaya diagnostika predraka i raka sheiki matki s ispol'zovaniem zhidkostnoi citologii i PCR vysokoonkogennykh tipov VPCH. (Congress proceedings) Ambulatorno-poliklinicheskaya praktika – v iepi-centre zhenskogo zdorov'ya: materialy Vserossiiskogo kongressa s mezhdunarodnym uchastiem; 2012 March 20-23, Moscow. Moscow; 2012. (In Russ.)]
28. Чепурная Ю.Ю. Клиническое значение жидкостной цитологии в диагностике заболеваний шейки матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2004. – 23 с. [Chepurnaya YuYu. Klinicheskoe znachenie zhidkostnoi citologii v diagnostike zabolevanii sheiki matki. [dissertation] Moscow; 2004. 23 p. (In Russ.)]. Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01003250005>. Ссылка активна на 14.06.2019.
29. Шабалова И.П., Касоян К.Т., Савостикова М.В. Жидкостная цитология в клинической практике (лекция) // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – № 12. – С. 25–35. [Shabalova IP, Kosoyan RN, Savosticova MV. The liquid cytology in clinical practice: a lecture. *Klin lab diagn*. 2011;(12):25-35. (In Russ.)]
30. Moore EE, Danielewski YA, Garland SM, et al. Clearance of human papillomavirus in women treated for cervical dysplasia. *Obstet Gynecol*. 2011;117(1):101-108. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182020704>.
31. Sigurdsson K. Is a liquid-based cytology more sensitive than a conventional Pap smear? *Cytopathology*. 2013;24(4):254-263. <https://doi.org/10.1111/cyt.12037>.
32. Бурхард Э., Пикель Г., Жирарди Ф. Кольпоскопия. Атлас и руководство. – М.: Медицинская литература, 2013. – 168 с. [Burghard E, Pikel' G, Zhirardi F. Kol'poskopiya. Atlas

- i rukovodstvo. Moscow: Medicinskaya literatura; 2013. 168 p. (In Russ.)]
33. Volante R, Giubilato P, Ronco G. Quality of colposcopy and treatment: data from the national survey of Italian organised cervical screening programmes. *Epidemiol Prev.* 2008;32(2 Suppl 1):69-76.
 34. Роговская С.И., Лопатина Т.В., Оламова А.О. Физиохирургические методы диагностики и лечения патологии шейки матки // Ж. Жіночий «Лікар» (Украина). – 2010. – № 4. – С. 48–52. [Rogovskaya SI, Lopatina TV, Olamova AO. Fiziohirurgicheskie metody diagnostiki i lecheniya patologii sheiki matki. *Zh Zhinochnii «Likar» (Ukraine)*. 2010;(4):48-52. (In Russ.)]
 35. Ступин В.А., Смирнова Г.О., Мантурова Н.Е., и др. Сравнительный анализ процессов заживления хирургических ран при использовании различных видов радиочастотных режущих устройств и металлического скальпеля // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2010. – № 6. – С. 24–30. [Stupin VA, Smirnova GO, Manturova NE, et al. Comparative analysis of processes of surgical wounds healing by using different types of radiowave cutting devices and metal scalpel. *Vestnik RGMU*. 2010;(6):24-30. (In Russ.)]
 36. Pagani A, Iandolo M. [A useful technical device to improve the sampling of uterine cervical conization. (In Italian)]. *Pathologica*. 2005;97(5):341-342.
 37. Савичева А.М. Особенности микробиологической диагностики репродуктивно значимых инфекций // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 4. – С. 11–16. [Savicheva AM. Characteristics of microbiological diagnosis of reproductively relevant infections. *Akush Ginekolog (Mosk)*. 2010;(4):11-16. (In Russ.)]
 38. Цыганкова О.Ю. Оптимизация ранней диагностики и профилактики патологии шейки матки, ассоциированной с вирусом папилломы человека: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Омск, 2009. – 23 с. [Cygankova OYu. Optimizaciya rannei diagnostiki i profilaktiki patologii sheiki matki, associirovannoi s virusom papillomy cheloveka. [dissertation] Omsk; 2009. 23 p. (In Russ.)]. Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01003488718>. Ссылка активна на 14.06.2019.
 39. Cormier K, Schaaf M, Hamilton S, et al. NILM Pap slides from women 30 years of age and older with positive high-risk HPV DNA. Focused rescreening prior to report issuance, an enhanced quality control measure. *Am J Clin Pathol*. 2014;141(4):494-500. <https://doi.org/10.1309/AICP98ENFCNOKVAE>.
 40. Prato B, Ghelardi A, Gadducci A, et al. Correlation of recurrence rates and times with posttreatment human papillomavirus status in patients treated with loop electrosurgical excision procedure conization for cervical squamous intraepithelial lesions. *Int J Gynecol Cancer*. 2008;18(1):90-94. <https://doi.org/10.1111/i.1525-1438.2007.00965.x>.
 41. Grubisić G, Vukosavić-Cimić B, Kraljević Z, et al. Cytologic follow-up in patients with CIN treated by LLETZ, Cold knife Conization and Semm's cold coagulation. *Coll Antropol*. 2010;34(1):13-17.
 42. Куведва Д.А. Комплекс молекулярно-биологических методов для скрининга рака шейки матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2013. – 26 с. [Kuevda DA. Kompleks molekulyarno-biologicheskikh metodik dlya skringinga raka sheiki matki. [dissertation] Saint Petersburg; 2013. 26 p. (In Russ.)]. Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01005539427>. Ссылка активна на 14.06.2019.
 43. Van der Heijden E, Lopes AD, Bryant A, et al. Follow-up strategies after treatment (large loop excision of the transformation zone (LLETZ)) for cervical intraepithelial neoplasia (CIN): Impact of human papillomavirus (HPV) test. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD010757. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010757.pub2>.
 44. Arbyn M, Roelens I, Simoons C, et al. Human papillomavirus testing versus repeat cytology for triage of minor cytological cervical lesions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(3):CD008054. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008054>.
 45. Vintermyr OK, Iversen O, Thoresen S, et al. Recurrent high-grade cervical lesion after primary conization is associated with persistent human papillomavirus infection in Norway. *Gynecol Oncol*. 2014;133(2):159-166. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.03.004>.
 46. Бестаева Н.В., Назарова Н.М., Прилепская В.Н., и др. Папилломавирусная инфекция, обусловленная вирусом папилломы человека 52-го и 58-го типов, и ее роль в развитии цервикальных интраэпителиальных неоплазий // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 7. – С. 45–50. [Bestaeva NV, Nazarova NM, Prilepskaya VN. Papillomavirus infection caused by human papillomavirus types 52 and 58 and its role in the development of cervical intraepithelial neoplasias. *Akush Ginekolog (Mosk)*. 2013;(7):45-50. (In Russ.)]
 47. Долгушина В.Ф., Абрамовских О.С. Распространенность различных генотипов вируса папилломы человека при патологии шейки матки // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 4. – С. 69–74. [Dolgushina VF, Abramovskikh OS. Prevalence of various human papillomavirus genotypes in cervix uteri disease. *Akush Ginekolog (Mosk)*. 2011;(4):69-74. (In Russ.)]
 48. Качалина О.В., Качалина Т.С., Каткова Н.Ю. Анализ адекватности диагностики цервикальной патологии в Нижегородской области. Пути решения проблемы // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 4. – С. 62–67. [Kachalina OV, Kachalina TS, Katkova NYu. Analysis of the adequacy of diagnosis of cervical disease in the Nizhny Novgorod region. Ways of solving the problem. *Akush Ginekolog (Mosk)*. 2014;(4):62-67. (In Russ.)]
 49. Киселева В.И., Крикунова Л.И., Любина Л.В., и др. Количественная нагрузка вируса папилломы человека 16-го типа и прогнозирование эффективности лечения рака шейки матки // Радиация и риск. – 2011. – Т. 20. – № 2. – С. 58–63. [Kiseleva VI, Krikunova LI, Lyubina LV, et al. Quantitative human papillomavirus type 16 viral load and prognosis of cervical cancer treatment efficiency. *Radiation & Risk*. 2011;20(2):58-63. (In Russ.)]
 50. Роговская С.И., Трофимов Д.Ю., Коган Е.А., Сабдулаева Э.Х. Клиническое значение молекулярных маркеров при папилломавирусной инфекции // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 4. – С. 4–10. [Rogovskaya SI, Trofi-

- mov DYU, Kogan EA, Sabdulayeva EK. Clinical value of molecular markers in papillomavirus infection. *Akush Ginekolog (Mosk)*. 2011;(4):4-10. (In Russ.)]
51. Brown CA, Bogers I, Sahebali S, et al. Role of protein biomarkers in the detection of high-grade disease in cervical cancer screening programs. *J Oncol*. 2012;2012:289315. <https://doi.org/10.1155/2012/289315>.
 52. Качалина О.В., Андосова Л.Д., Елисеева Д.Д. Роль определения онкобелка Е7 16 и 18 типов вируса папилломы человека в комплексной диагностике цервикальной патологии у женщин репродуктивного возраста. Лечение и профилактика. – 2013. – № 2. – С. 26–31. [Kachalina OV, Andosova LD, Yeliseyeva DD. The role of detection of oncoprotein E7 type 16 and 18 of human papilloma virus in complex diagnostic of cervical pathology in women of reproductive age. *Treatment and Prevention*. 2013;(2):26-31. (In Russ.)]
 53. Байрамова Г.Р., Файзуллин Л.З., Королькова А.И., и др. Скрининг рака шейки матки: что нового в мировой практике? // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 7. – С. 17–21. [Bayramova GR, Fayzullin LZ, Korolkova AI, et al. Cervical cancer screening: what is new in global practice? *Akush Ginekolog (Mosk)*. 2016;(7):17-21. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/aig.2016.7.17-21>.
 54. Хлебкова Ю.С., Высоких М.Ю., Межевитинова Е.А., и др. Метаболическое репрограммирование клеток как фактор индукции и прогрессии предрака и рака шейки матки // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 4. – С. 26–35. [Khlebкова YuS, Vysokikh MYu, Mezhevitinova EA, et al. Cell metabolic reprogramming as a factor for induction and progression of cervical precancer and cancer. *Akush Ginekolog (Mosk)*. 2016;(4):26-35. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/aig.2016.4.26-35>.
 55. Хлебкова Ю.С., Вишнякова П.А., Погосян Ш.М., и др. Оценка диагностической ценности маркеров раннего выявления и прогнозирования прогрессии диспластических процессов шейки матки на основании изучения экспрессии некоторых белков наружной митохондриальной мембраны // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 11. – С. 65–69. [Khlebкова YuS, Vishnyakova PA, Poghosyan ShM, et al. Estimation of the diagnostic value of markers for the early detection and prediction of the progression of cervical dysplastic processes on the basis of an investigation of the expression of some proteins of the outer mitochondrial membrane. *Akush Ginekolog (Mosk)*. 2015;(11):65-69. (In Russ.)]
 56. Юлдашева Д.Ю., Каримов Х.Я., Нажмутдинова Д.К., Бобоев К.Т. Роль генотипических вариантов полиморфизма RS 1800629 гена фактора некроза опухоли-α в формировании интраэпителиальных неоплазий шейки матки // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 1. – С. 76–79. [Yuldasheva DYU, Karimov HYa, Naimutdinova DK, Boboev KT. Role of genotypic variants of TNF-α rs1800629 gene polymorphisms in the development of cervical intraepithelial neoplasia. *Akush Ginekolog (Mosk)*. 2016;(1):76-79. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/aig.2016.1.76-79>.
 57. Коган Е.А., Файзуллина Н.М., Ли Ц., и др. Ранняя диагностика ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки у женщин до 30 лет и старше // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 9. – С. 62–67. [Kogan EA, Faizullina NM, Li C, et al. Early diagnosis of HPV-associated disease of the cervix uteri in women aged less than 30 years or older. *Akush Ginekolog (Mosk)*. 2015;(9):62-67. (In Russ.)]
 58. Бурменская О.В., Назарова Н.М., Прилепская В.Н., и др. Прогнозирование риска развития и прогрессирования ЦИН, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 2. – С. 92–98. [Burmenskaya OV, Nazarova NM, Prilepskaya VN, et al. Prediction of the risk and progression of cervical intraepithelial neoplasias associated with papillomavirus infection. *Akush Ginekolog (Mosk)*. 2016;(2):92-98. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/aig.2016.2.92-98>.
 59. Самоделькин Е.И., Косарева П.В., Ветелина В.В. Экспрессия трансформирующего фактора роста β в эпителиальных клетках эктоцервикса при ЦИН и папилломавирусной инфекции // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 6. – С. 102–107. [Samodelkin EI, Kosareva PV, Vetelina VV. Transforming growth factor-β expression in the ectocervical epithelial cells in cervical intraepithelial neoplasia and HPV infection. *Akush Ginekolog (Mosk)*. 2016;(6):102-107. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/aig.2016.6.102-107>.
 60. Delmas AL, Riggs BM, Pardo CE, et al. WIF1 is a frequent target for epigenetic silencing in squamous cell carcinoma of the cervix. *Carcinogenesis*. 2011;32(11):1625-1633. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgr193>.
 61. Зардиашвили М.Д., Назарова Н.М., Стародубцева Н.Л., и др. Молекулярные маркеры цервиковагинальной жидкости: новое в диагностике и прогнозировании заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 1. – С. 16–21. [Zardiashvili MD, Nazarova NM, Starodubtseva NL, et al. Molecular markers of cervicovaginal fluid: novelty in the diagnosis and prediction of human papillomavirus-associated diseases. *Akush Ginekolog (Mosk)*. 2016;(1):16-21. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/aig.2016.1.16-21>.
 62. Ершов В.А., Лисянская А.С., Ронжина Е.А., Рахминова Е.Р. Значение белков L1 и Numa1 в прогнозе ЦИН, ассоциированной с ВПЧ высокого канцерогенного риска // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 11. – С. 63–68. [Ershov VA, Lisyanskaya AS, Ronzhina EA, Rahminova ER. The value of HPV L1 and NuMA1 proteins in the prediction of cervical intraepithelial neoplasia associated with high-risk human papillomavirus. *Akush Ginekolog (Mosk)*. 2017;(11):63-68. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/aig.2017.11.63-68>.
 63. Singer A, Coppleson M, Canfell K, et al. A real time optoelectronic device as an adjunct to the Pap smear for cervical screening: a multicenter evaluation. *Int J Gynecol Cancer*. 2003;13(6):804-811. <https://doi.org/10.1111/i.1525-1438.2003.13393.x>.

■ Информация об авторах (Information about the authors)

Анна Борисовна Жукова — врач-акушер-гинеколог.
ООО «Долголетие», Санкт-Петербург. E-mail: alexwagin@yandex.ru.

Anna B. Zhukova — MD. Dolgoletie Ltd., Saint Petersburg, Russia.
E-mail: alexwagin@yandex.ru.