

Диагностические маркеры персистенции вируса папилломы человека и прогрессии цервикальной интраэпителиальной неоплазии

О.В. Хоперская^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-4199-8156>, smv250587@mail.ru

Е.В. Енькова¹, <https://orcid.org/0000-0001-8885-1587>, enkova@bk.ru

Е.В. Киселева^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-6195-3740>, e.v.kiseleva@vrngmu.ru

С.В. Шамарин¹, <https://orcid.org/0000-0002-9259-180X>, shamarin-med@yandex.ru

Е.Я. Сенцова², <https://orcid.org/0000-0002-2816-5363>, 4663602@gmail.com

¹ Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

² Воронежская городская клиническая поликлиника №1; 394036, Россия, Воронеж, ул. Карла Маркса, д. 36

Резюме

Цервикальные интраэпителиальные неоплазии широко распространены среди пациенток репродуктивного периода, пик заболеваемости приходится на молодой возраст, часто при еще невыполненной репродуктивной функции. Онконастороженность медицинского сообщества обоснованна: заболеваемость раком шейки матки за последние 10 лет выросла на 24,6%, в структуре смертности от онкологических заболеваний в возрастной категории 30–39 лет цервикальный рак занимает 1-е место, составляя 23%. В то же время агрессивная тактика ведения заболевания у пациенток, еще не осуществивших свою репродуктивную функцию, сопряжена с потерей значимого объема цервикальных тканей и повышением частоты преждевременных родов. Наиболее остро стоит вопрос тактики ведения цервикальной неоплазии II степени тяжести, когда еще существует надежда на регресс заболевания, но при этом велик риск перехода в дисплазию III степени тяжести и впоследствии в инвазивный рак. Поиск диагностических маркеров, позволяющих спрогнозировать вероятность регресса и, наоборот, неблагоприятного течения заболевания, – важнейшая задача, решение которой позволит оптимизировать тактику в спорных клинических случаях и избежать лишней хирургической агрессии, улучшив перинатальные исходы пациенток, подвергшихся хирургическому лечению. Поиск новых экономически целесообразных и диагностически ценных маркеров, позволяющих предугадать течение заболевания и определиться с объемом необходимого оперативного лечения, продолжается, однако наиболее значимым по-прежнему остается определение коэкспрессии p16 и Ki-67 при иммуноцитохимическом исследовании и p16INK4a – при иммуногистохимическом. Диагностическая чувствительность определения коэкспрессии p16INK4a/Ki67 составляет 98,5%, а экспрессия p16INK4a при CIN II свидетельствует о том, что в 81% случаев имеется тенденция к прогрессивному течению заболевания.

Ключевые слова: цервикальная интраэпителиальная неоплазия, рак шейки матки, папилломавирусная инфекция, вирус папилломы человека

Для цитирования: Хоперская О.В., Енькова Е.В., Киселева Е.В., Шамарин С.В., Сенцова Е.Я. Диагностические маркеры персистенции вируса папилломы человека и прогрессии цервикальной интраэпителиальной неоплазии. *Медицинский совет*. 2021;(21-1):242–248. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-242-248>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Diagnostic markers of human papillomavirus persistence and progression of cervical intraepithelial neoplasia

Olga V. Khoperskaya^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-4199-8156>, smv250587@mail.ru

Elena V. Enkova¹, <https://orcid.org/0000-0001-8885-1587>, enkova@bk.ru

Elena V. Kiseleva^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-6195-3740>, e.v.kiseleva@vrngmu.ru

Stanislav V. Shamarin¹, <https://orcid.org/0000-0002-9259-180X>, shamarin-med@yandex.ru

Elena Y. Sentsova², <https://orcid.org/0000-0002-2816-5363>, 4663602@gmail.com

¹ Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia

² Voronezh City Clinical Polyclinic No. 1; 36, Karl Marx St., Voronezh, 394036, Russia

Abstract

Cervical intraepithelial neoplasia is widespread among patients of the reproductive period, the peak of the incidence occurs at a young age, often when the reproductive function has not yet been performed. The oncological alertness of the medical community is justified: the incidence of cervical cancer has increased by 24.6% over the past ten years, and in the structure of cancer

mortality in the age group of 30–39 years cervical cancer occupies the 1st place accounting for 23%. The same time aggressive management of the disease in patients who have not yet performed their reproductive function is associated with the loss of significant volume of cervical tissues and an increase in the frequency of premature birth. The most acute issue is the tactics of managing cervical neoplasia of the second degree of severity, when there is still hope for the regression of the disease, but at the same time there is a high risk of transition to dysplasia of the third degree of severity and subsequently to invasive cancer. The search for diagnostic markers that allow predicting the probability of regression and, conversely, the unfavorable course of the disease is the most important task solution of which will allow optimizing tactics in controversial clinical cases and avoiding unnecessary surgical aggression, improving the perinatal outcomes of patients undergoing surgical treatment. The search for new economically feasible and diagnostically valuable markers allowing us to predict the course of the disease and determine the amount of necessary surgical treatment continues, but the most significant at this moment is still the determination of the co-expression of p16 and Ki-67 in immunocytochemical studies and p16INK4a in immunohistochemical studies. The diagnostic sensitivity of determining the co-expression of p16INK4a/Ki67 is 98.5%, and the expression of p16INK4a in CIN II indicates that in 81% of cases there is a tendency to a progressive course of the disease.

Keywords: cervical intraepithelial neoplasia, cervical cancer, papillomavirus infection, human papillomavirus

For citation: Khoperskaya O.V., Enkova E.V., Kiseleva E.V., Shamarin S.V., Sentsova E.Y. Diagnostic markers of human papillomavirus persistence and progression of cervical intraepithelial neoplasia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(21-1):242–248. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-242-248>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Невзирая на доступную визуальному осмотру локализацию патологического процесса, частота запущенных случаев рака шейки матки растет, что связано в большей степени с отсутствием в нашей стране организованной системы цервикального скрининга, а также первичной профилактики папилломавирусной инфекции. За последние 10 лет показатель вновь установленных случаев рака в РФ вырос на 24,6% [1, 2]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в нашей стране рак шейки матки занимает второе место в структуре женской онкозаболеваемости в возрастной категории от 15 до 44 лет [3]. Имеется стойкая тенденция к «омоложению»: заболевание все чаще поражает женщин до 30 лет, которые в связи с социальными обстоятельствами часто еще не успели выполнить свою репродуктивную функцию [4, 5].

ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА – ЭТИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКТОР ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ

Основная роль в патогенезе рака шейки матки и предшествующих заболеванию цервикальных интраэпителиальных неоплазий принадлежит вирусу папилломы человека (ВПЧ) – эпителиотропному ДНК-содержащему вирусу из семейства *Papillomaviridae*. С ВПЧ за весь период репродукции встречаются 85% мужчин и женщин. Вероятность инфицирования в первые 2–3 года от начала половой жизни составляет 50–80% [6]. Пик заболеваемости приходится на возрастной период от 15 до 30 лет, достигая 18,6%, а по данным некоторых авторов, в определенных когортах до 25%. В более позднем возрасте распространенность папилломавирусной инфекции не превышает 9,9%, однако частота клинических форм заболевания возрастает¹ [7]. В 85–95% случаев инфекция

носит транзитный характер, причем вероятность и скорость элиминации вируса выше в более молодом возрасте, тенденция к персистенции и формированию цервикальной интраэпителиальной неоплазии наблюдается у пациенток старше 30 лет.

Сегодня известно более 200 типов ВПЧ, 40 из которых способны поражать эпителий шейки матки, влажной области. Наиболее онкогенны 16-й и 18-й типы: с их участием ассоциировано более 70% злокачественных новообразований шейки матки, в меньшей степени в опухолях данной локализации встречаются 31-й, 33-й, 45-й типы и другие штаммы, способные к инициации злокачественной трансформации² [8, 9].

Частота цервикальных интраэпителиальных неоплазий (Cervical Intraepithelial Neoplasia – CIN) в структуре гинекологической патологии составляет в среднем 20% [10]. Эффективность существующих методов лечения, прежде всего радиоволновой хирургии, достаточно высока и составляет 91%, однако каждая 10-я пациентка все же будет иметь рецидив заболевания, что сопряжено с повторными эксцизиями или расширением объема оперативного лечения. Разумеется, выявление неоплазии на ранних стадиях сопряжено с максимальной эффективностью органосохраняющего лечения и с сохранением репродуктивной функции пациенток [11]. Особую обеспокоенность медицинского сообщества вызывает рост онкопатологии у молодых женщин: сегодня почти 1/3 пациенток онкогинекологических стационаров – девушки моложе 25 лет, рак шейки матки при этом – лидирующее заболевание в данной возрастной категории [12]. Наряду со сложившимся модным трендом отложенного материнства, который сам по себе связан с увеличением экстрагенитальной заболеваемости, проведенные нерожавшим пациенткам конизации вносят значимый вклад в печальную статистику неблагоприятных перинатальных исходов [13, 14].

¹ ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer. Russian Federation. *Human Papillomavirus and Related Cancers, Fact Sheet 2018*. Available at: https://hpvcentre.net/statistics/reports/RUS_FS.pdf.

² ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer. Russian Federation. *Human Papillomavirus and Related Cancers, Fact Sheet 2018*. Available at: https://hpvcentre.net/statistics/reports/RUS_FS.pdf.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ

Недостаточная чувствительность и специфичность основного скринингового теста, используемого в РФ, – слабые места вторичной профилактики рака шейки матки. Чувствительность традиционной цитологии – мазков на предметных стеклах, зафиксированных и окрашенных по Папаниколау, составляет всего 62,5%, по данным зарубежных авторов. Отметим, что подавляющее большинство мазков, взятых в наших лечебных учреждениях, не фиксируются, а соответственно, и об окраске по Папаниколау вряд ли может идти речь. Вероятно, окрашивание по Романовскому – Гимзе сказывается на результатах цитологических заключений не лучшим образом. Более того, около 10% цитологических мазков оказываются неудовлетворительного качества из-за неравномерного распределения, малого количества или загрязненности (кровью, слизью) биоматериала. Большая чувствительность характерна для жидкостной цитологии, появившейся в нашей стране в 2011 г. Прежде всего, при данной методике исследования весь биоматериал сохраняется в транспортной среде, за счет чего снижается число неадекватных заключений. Более качественная визуализация позволяет детально рассмотреть неровности ядерной мембраны, гетерогенность хроматина, что повышает общую репрезентативность микропрепаратов. Однако и жидкостная цитология не панацея, ее информативность не превышает 72,9%. Таким образом, при высокой специфичности цитологического исследования его чувствительность не превышает в среднем 70%. По данным ряда авторов, результат цитологии не совпадает с гистологическим заключением в 25–30% случаев: так, при цитологическом результате LSIL (плоскоклеточном интраэпителиальном поражении низкой степени злокачественности) в 26% случаев гистологами установлена CIN II, в 5% – CIN III [15].

Высокую чувствительность и специфичность демонстрирует тест на ВПЧ, являющийся основой цервикального скрининга в ряде стран и наконец-то введенный в нашей стране в качестве котеста или альтернативы цитологическому исследованию. Особенно значимо определение вирусной нагрузки: высокая (от 10^7 копий/мл) и умеренная (от 10^5 до 10^7 копий/мл) свидетельствуют о риске персистенции вируса и прогрессии цервикальной неоплазии. Согласно клиническим рекомендациям, наиболее удобной и часто используемой во врачебной практике является система гибридизации в растворе Hybride Capture 2 system (Digene-тест, Qiagen), одобренный FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) как скрининговый метод. В сравнении с цитологическим исследованием он имеет большую чувствительность (94,6–97,3 против 55–74%), высокую прогностическую ценность отрицательного результата, близкую к 100%, хотя и меньшую специфичность для выявления CIN тяжелой степени [16, 17].

Также заслуживает внимания PreTect HPV-Proofer assay (Proofer; Norchip AS, Norway), определяющий полноразмерную матричную рибонуклеиновую кислоту (мРНК) генов E6 и E7 ВПЧ, чувствительность которого для CIN II составляет 85,7%, а специфичность – 88,9%. Присутствие онкобелков в клиническом материале ассоциировано с высоким риском персистенции вируса и онкопрогрессии.

Золотым стандартом в определении степени тяжести цервикального поражения является гистологическое исследование биоптатов шейки матки, взятых под кольпоскопическим контролем из мест с предположительно наиболее далеко зашедшим процессом. Однако наиболее ценным и, к огромному сожалению, не всегда совпадающим с первоначальным гистологическим заключением, выполненным даже при мультифокальной прицельной биопсии, остается гистологическое заключение после полноценной эксцизии всей зоны трансформации, что часто сопряжено с потерей большого объема тканей шейки матки.

Инфицирование ВПЧ приводит к нарушению созревания и дифференцировки клеток многослойного плоского эпителия, что морфологически выражается нарушением нормальной стратификации, базальноклеточной гиперплазией, гиперхромией, утратой полярности, увеличением размеров ядер, высокой митотической активностью, деформацией ядерной мембраны, появлением койлоцитоза, гипер- и паракератоза. Степень выраженности патологических изменений определяется по глубине поражения эпителия: CIN I – дискариотические клетки парабазального типа занимают нижнюю треть эпителия, CIN II – недифференцированные клетки занимают до 2/3 эпителия, CIN III – изменения захватывают весь пласт эпителия.

Гистологическое заключение по исследованию биопсийного материала дает представление о тяжести поражения в настоящий момент, однако судить о вероятности дальнейшего развития заболевания в каждом конкретном случае возможно, лишь опираясь на среднестатистические данные. Так, в течение трехлетнего интервала наблюдения CIN I подвергнется регрессу с вероятностью 57%, CIN II – 43%, а CIN III – 32%, риск прогрессии составляет 11, 22 и 20% соответственно, тогда как в остальных случаях неоплазии стабилизируются, и сохраняется динамическое равновесие между иммунной системой организма-хозяина и вирусом.

В связи с необходимостью прогнозирования течения заболевания и выбора адекватной тактики ведения, что особенно актуально у пациенток молодого возраста, в особенности еще не осуществивших свою репродуктивную функцию, при гистологическом заключении CIN II научное сообщество занято поиском маркеров, позволяющих просчитать вероятность прогрессии заболевания.

Последние достижения в области молекулярной биологии создали платформу для детального изучения молекулярного патогенеза рака шейки матки на клеточном и субклеточном уровнях и побудили исследователей искать новые биологические маркеры.

К общепризнанным и высокоэффективным молекулярно-биологическим тестам, внедренным в практическую деятельность врачей, относят определение коэкспрессии p16 (ингибитор циклинзависимых киназ) и Ki-67 (маркер пролиферации) при иммуногистохимическом исследовании и p16INK4a – при иммуногистохимическом. Экспрессия p16INK4a ассоциирована с увеличением количества онкобелков E6 и E7 и косвенно свидетельствует о переходе пролиферативной инфекции в интегративную стадию [18]. Чувствительность p16INK4a для CIN II – 81%, специфичность – 95,4%, а коэкспрессии обоих маркеров – 98,5 и 100% соответственно [19].

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ПРЕДИКТИВНЫЕ МАРКЕРЫ

Известно, что микробиом влагалища является первой линией контакта с инфекцией, от состояния которого зависит характер взаимодействия инфекционного агента с организмом хозяина. Помимо прямого защитного действия за счет выработки молочной кислоты и перекиси водорода, доказана способность микробиоты влагалища модулировать генную экспрессию. Установлены отрицательная взаимосвязь между наличием папилломавирусной инфекции и CIN с нормальным биоценозом, где преобладают лактобациллы, за исключением *L. iners*, и положительная – с вагинальным дисбиозом (преобладание условно-патогенной микрофлоры: *Atopobium*, *Gardnerella*, *Prevotella*, *Sneathia*). ВПЧ-позитивные пациентки с LSIL, получавшие терапию препаратами, содержащими лактобактерии, имели большие шансы на элиминацию вируса [20].

Носительство бактериальных и вирусных генитальных инфекций – кофактор персистенции ВПЧ. Особая роль в развитии цервикального рака отмечена при инфицировании хламидиями, микоплазмами, трихомонадами, гонореей. Вирусы простого герпеса (ВПГ) 1–2-го типов, цитомегаловирус, вирус Эпштейна – Барр согласно современным представлениям являются комутагенами, способствуя прогрессии неоплазии и препятствуя регрессу при лечении. Раньше ВПГ рассматривали как онкогенный вирус, приписывая ему этиологическую роль в развитии цервикального рака [21]. В настоящий момент доказано, что самостоятельно ВПГ не может привести к канцерогенезу, и даже вирус Эпштейна – Барр встречается в образцах изучаемого онкозаболевания достоверно чаще, однако роль вирусных ассоциаций в утяжелении течения дисплазии при коинфицировании с ВПЧ неоспорима [22].

В работе Р.Д. Зардиашвили проведен протеомный анализ цервиковагинальной жидкости, в результате которого были установлены белки-маркеры, ассоциированные с высоким риском канцерогенеза: SBSN, PIGR, IVL, H1F0, HP, LYPD3³.

Также ученые проанализировали протеом вирусных частиц 12 типов, а затем определяли антитела к установленным протеинам в сыворотке крови. Антитела к различным ранним ВПЧ-белкам (наиболее часто встречался

Анти-E7) выявлены в 2 раза чаще при инвазивной карциноме, чем при CIN I. HPV16 специфичные антитела в сыворотке присутствовали в 0% случаев CIN 0/I, 21,2% – CIN II/III и 45,5% – при наличии инвазии [23].

В последние годы большое внимание уделяется поиску эпигенетических модификаций человеческого генома, ассоциированных с риском развития онкологических заболеваний, ввиду того, что эпигенетические нарушения могут приводить к инактивации генов-супрессоров опухолевого роста [24]. К 2016 г. было проанализировано более 100 генов человека на предмет наличия метилирования, и около 10 из них были связаны с развитием HSIL (плоскоклеточного интраэпителиального поражения высокой степени) и цервикального рака, в наибольшей степени: *CADM1*, *EPB41L3*, *FAM19A4*, *MAL*, *PAX1* и *SOX1*. В работе М.К. Kim et al. (2016) установлена диагностическая значимость метилирования генов *ADCYAP1*, *PAX1*, *MAL* и *CADM1* в выявлении рака шейки матки: чувствительность составила 79,2, 75, 70,8 и 52,1%, а специфичность – 92, 94, 94,7 и 94% соответственно [25]. Более того, в фокусе исследований оказались не только человеческие гены, в работах также определяли метилирование генов вируса. Ученые пришли к выводу, что эпигенетические модификации поздних генов ВПЧ 16-го типа (*L1* и *L2*) также ассоциированы с цервикальным раком [26, 27]. Поиск новых генов, модификация которых может быть причастна к цервикальному канцерогенезу, продолжается: в частности, в последних работах доложено, что наличие метилирования гена *WIF1* может иметь прогностическую ценность, достигая 75,2% при инвазивной карциноме (при NILM (отсутствии интраэпителиальных изменений и злокачественных процессов) – 2,2%)⁴. Потенциальным маркером онкопрогрессии является количественное определение метилирования промоторного участка гена *POU4F3* при помощи полимеразной цепной реакции из образцов жидкостной цитологии [28].

В литературе также имеются сведения о возможной прогностической ценности определения таких маркеров, как HSP 70 (белки теплового шока 70), ЦОГ-2 (циклооксигеназа-2), сурвивин, p53, Bcl-2 (B-cell lymphoma 2 – В-клеточная лимфома), эпидермальный фактор роста (Epidermal Growth Factor – EGF), белок-3, связывающий инсулиноподобный фактор роста, определение теломерной активности, экспрессии мРНК человеческой теломеразы обратной транскриптазы [13].

В связи с тем, что исход инфицирования вирусом зависит от диалога инфекционного агента с иммунной системой организма-хозяина, разумным представляется использование в прогнозировании течения заболевания методов оценки иммунного статуса. К основным из них относятся определение уровня популяций лимфоцитов, концентрации иммуноглобулинов, фагоцитарной активности нейтрофилов и моноцитов, а также функциональной активности лимфоцитов, естественных киллеров и нейтрофилов [13].

³ Зардиашвили М.Д. Клинико-диагностическое и прогностическое значение маркеров цервиковагинальной жидкости при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки у женщин репродуктивного возраста: дис. ... канд. мед. наук. М., 2018. 120 с.

⁴ Амирханян А.С. Особенности диагностики и тактики ведения пациенток с хроническим цервицитом, ассоциированным с папилломавирусной инфекцией: дис. ... канд. мед. наук. М., 2019. 186 с.

Еще одним перспективным направлением исследования является определение экспрессии малых декодирующих молекул РНК *miR*, а также мРНК генов человека [29]. Малые молекулы РНК участвуют в процессах клеточной дифференцировки, пролиферации, апоптозе, морфогенезе, противовирусной защите и онкогенезе [30]. В исследованиях определяли *miR-21*, *miR-92a*, *miR-211*, *miR-124*, *miR-143*, *miR-646*, *miR-141* и *miR-542-3p* [31]. Чувствительность определения уровня экспрессии *miR-143*, к примеру, составила 73,3%, специфичность – 77,85%, снижение экспрессии ниже 0,32 у. е. ведет к увеличению риска прогрессии неоплазии в 9,63 раза. Чувствительность определения экспрессии мРНК генов *Mki67*, *BCL-2*, *ESR1*, *PGR* для цервикального рака при наличии ВПЧ высокого онкогенного риска в количестве $> 10^3$ копий вируса в образце составила 88,9%⁵. М.С. Князева и др. определяли уровень экспрессии *miR-126*, *miR-21*, *miR-1246*, *miR-182* в эпителии шейки матки при цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой степени тяжести с целью определения вероятности прогрессии. Изолированно ни одна мРНК прогностической ценностью не обладала, тогда как расчет соотношений концентраций реципрокных пар мРНК продемонстрировал чувствительность 0,71–0,92, а специфичность – 0,86 [32].

⁵ Чернова В.Ф. Клинико-морфологические и молекулярные критерии ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки у женщин различного возраста: дис. ... канд. мед. наук. М.; 2018. 145 с.

Сравнить диагностическую ценность вышеприведенных исследований затруднительно в связи с использованием разных методов на неоднородных по уровню интраэпителиального поражения и вирусной нагрузки группах пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор рациональной тактики ведения пациенток репродуктивного возраста должен основываться на надежных диагностических предикторах наличия или отсутствия прогрессии неоплазии в инвазивный рак. Поиск новых экономически целесообразных и диагностически ценных маркеров, позволяющих предугадать течение заболевания и определиться с объемом необходимого оперативного лечения, продолжается, однако наиболее значимым в настоящий момент по-прежнему остается определение коэкспрессии p16 и Ki-67 при иммуноцитохимическом и p16INK4a – при иммуногистохимическом исследованиях. Диагностическая чувствительность определения коэкспрессии p16INK4a/Ki67 составляет 98,5%, специфичность достигает 100% в сравнении с цитологическим исследованием и тестированием на ВПЧ.

Поступила / Received 23.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 14.10.2021
Принята в печать / Accepted 15.10.2021

Список литературы

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»; 2018. 250 с. Режим доступа: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/2018.pdf>.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году*. М.: МНИОИ имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»; 2019. 236 с. Режим доступа: <http://www.demoscope.ru/weekly/2019/0817/biblio03.php>.
- Broutet N., O'Neal Eckert L., Ullrich A., Bloem P. *Comprehensive Cervical Cancer Control. A guide to essential practice*. 2nd ed. World Health Organization; 2014. 408 p. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/144785/9789241548953_eng.pdf?sequence=1.
- Bekos C., Schwameis R., Heinze G., Gärner M., Grimm C., Joura E. et al. Influence of age on histologic outcome of cervical intraepithelial neoplasia during observational management: results from large cohort, systematic review, meta-analysis. *Sci Rep*. 2018;8(1):6383. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24882-2>.
- Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Зароченцева Н.В., Джаджихия Л.К. *Цервикальные интраэпителиальные неоплазии (диагностика, лечение, профилактика)*. М.: Политехника-Сервис; 2015. 71 с. Режим доступа: https://intelmed.ru/files/science_item/70/Учебное%20пособие%20для%20Московской%20области%202015%20г%20диагностики%20и%20лечения%20РШМ.pdf.
- Bruni L., Albero G., Serrano B., Mena M., Gómez D., Muñoz J. et al. *ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the WORLD. Summary Report*. 2021. Available at: <https://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>.
- Любасовская Л.А., Мелкумян А.Р., Дубоделов Д.В., Родченко Ю.В., Муравьева В.В., Кондрахин А.П. и др. Опыт применения женских гигиенических средств, содержащих пробиотический штамм *Lactobacillus acidophilus*, у женщин репродуктивного возраста и в постменопаузе для профилактики оппортунистических инфекций влагалища. *Акушерство и гинекология*. 2018;(9):126–131. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.9.126-1316>
- Байрамова Г.Р., Файзуллин Л.З., Королькова А.И., Полозников А.А., Киселев В.И. Скрининг рака шейки матки: что нового в мировой практике. *Акушерство и гинекология*. 2016;(7):17–21. <https://doi.org/10.18565/aig.2016.7.17-21>.
- Lowy D.R. HPV vaccination to prevent cervical cancer and other HPV-associated disease: from basic science to effective interventions. *J Clin Invest*. 2016;126(1):5–11. <https://doi.org/10.1172/JCI85446>.
- Rao Q., Shen Q., Zhou H., Peng Y., Li J., Lin Z. Aberrant microRNA expression in human cervical carcinomas. *Med Oncol*. 2012;29(2):1242–1248. <https://doi.org/10.1007/s12032-011-9830-2>.
- Wyber R., Vaillancourt S., Perry W., Mannava P., Folaranmi T., Celi L.A. Big data in global health: improving health in low- and middle-income countries. *Bull World Health Organ*. 2015;93(3):203–208. <https://doi.org/10.2471/BLT.14.139022>.
- Брико Н.И., Лопухов П.Д. Необходимость контроля ВПЧ-ассоциированных заболеваний. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2017;16(2):10–15. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-2-10-15>.
- Серова О.Ф., Зароченцева Н.В., Важнова В.М., Кешьян Л.В. Беременность у женщин после лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий. *Эффективная фармакотерапия*. 2010;(1):28–32. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/0ab/stada.pdf>.
- Малева Т.М. (ред.). *Ежемесячный мониторинг социально-экономического положения и самочувствия населения: 2015 г. – ноябрь 2018 г.*. М.: Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации; 2018. 58 с. Режим доступа: http://socinst.ru/sites/default/files/news/Мониторинг_полный_15-06-2018.pdf.
- Методические рекомендации по профилактике рака шейки матки*. М.; 2018. Режим доступа: http://khmrb.ru/spetsialistam/recom/recom_PRSHM.docx.
- Роговская С.И., Липова Е.В. (ред.). *Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руководство для практикующих врачей*. М.: StatusPraesens; 2014. 832 с.
- Адамян Л.В., Артымук Н.В., Ашрафян Л.А., Баранов И.И., Байрамова Г.Р., Белокриницкая Т.Е. и др. *Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака: клинические рекомендации (протоколы ведения больных)*. М.; 2017. 54 с. https://kraszdrav.ru/assets/documents/Protokolo_po_sheyke_matke_MZ_RF_ot_02.11.201707.11.2017%2014:05.pdf.
- Межевитинова Е.А., Абакарова П.Р., Хлебкова Ю.С. Предраковые поражения шейки матки тактика ведения. *Медицинский совет*. 2016;(12):112–118. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-12-112-118>.
- Димитриади Т.А., Бурцев Д.В., Дженкова Е.А., Гудцова Т.Н., Двандненко К.В. Прогностическое значение маркеров Ki-67 и P16/

- INK4a в гистологической диагностике степени дисплазии шейки матки. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2020;7(1):8–15. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-1-1>.
20. Curty G., de Carvalho P.S., Soares M.A. The Role of the Cervicovaginal Microbiome on the Genesis and as a Biomarker of Premalignant Cervical Intraepithelial Neoplasia and Invasive Cervical Cancer. *Int J Mol Sci*. 2019;21(1):222. <https://doi.org/10.3390/ijms21010222>.
 21. Подзолкова Н.М., Созаева Л.Г., Осадчев В.Б. *Папилломавирусная и герпетическая инфекции в акушерстве и гинекологии*. М.: Российская медицинская академия последипломного образования; 2009. 49 с.
 22. Вознесенская Н.В., Насыров Р.А., Трубникова Л.И., Савинова Н.А., Кометова В.В. К вопросу о роли вирусной инфекции в развитии диспластических процессов на шейке матки. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2012;(3):48–54. Режим доступа: <http://medbio.ulsu.ru/images/numbers/2012/3-2012.pdf>.
 23. Ewaisha R., Panicker G., Maranian P., Unger E.R., Anderson K.S. Serum Immune Profiling for Early Detection of Cervical Disease. *Theranostics*. 2017;7(16):3814–3823. <https://doi.org/10.7150/thno.21098>.
 24. Mikeska T., Craig J.M. DNA methylation biomarkers: cancer and beyond. *Genes (Basel)*. 2014;5(3):821–864. <https://doi.org/10.3390/genes5030821>.
 25. Kim M.K., Lee I.H., Lee K.H., Lee Y.K., So K.A., Hong S.R. et al. DNA methylation in human papillomavirus-infected cervical cells is elevated in high-grade squamous intraepithelial lesions and cancer. *J Gynecol Oncol*. 2016;27(2):e14. <https://doi.org/10.3802/jgo.2016.27.e14>.
 26. Lorincz A.T. Virtues and Weaknesses of DNA Methylation as a Test for Cervical Cancer Prevention. *Acta Cytol*. 2016;60(6):501–512. <https://doi.org/10.1159/000450595>.
 27. Agodi A., Barchitta M., Quattrocchi A., Maugeri A., Vinciguerra M. DAPK1 Promoter Methylation and Cervical Cancer Risk: A Systematic Review and a Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2015;10(8):e0135078. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135078>.
 28. Kocsis A., Takács T., Jeney C., Schaff Z., Koiss R., Járny B. et al. Performance of a new HPV and biomarker assay in the management of hrHPV positive women: Subanalysis of the ongoing multicenter TRACE clinical trial (n > 6,000) to evaluate POU4F3 methylation as a potential biomarker of cervical precancer and cancer. *Int J Cancer*. 2017;140(5):1119–1133. <https://doi.org/10.1002/ijc.30534>.
 29. Wu Y., Shi B., Ding X., Liu T., Hu X., Yip K.Y. et al. Improved prediction of RNA secondary structure by integrating the free energy model with restraints derived from experimental probing data. *Nucleic Acids Res*. 2015;43(15):7247–7259. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv706>.
 30. Nassirpour R., Mehta P.P., Yin M.J. miR-122 regulates tumorigenesis in hepatocellular carcinoma by targeting AKT3. *PLoS ONE*. 2013;8(11):e79655. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079655>.
 31. Wang W.T., Zhao Y.N., Yan J.X., Weng M.Y., Wang Y., Chen Y.Q., Hong S.J. Differentially expressed microRNAs in the serum of cervical squamous cell carcinoma patients before and after surgery. *J Hematol Oncol*. 2014;7:6. <https://doi.org/10.1186/1756-8722-7-6>.
 32. Князева М.С., Присяжная Т.С., Забегина Л.М., Смирнова О.А., Михетько А.А., Берлев И.В., Малек А.В. Прогностическое значение анализа микроРНК в клетках цервикального эпителия при дисплазии легкой степени. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2020;16(4):66–75. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2020-16-4-66-75>.

References

1. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. (eds.). *Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality)*. Moscow: Hertsens Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 2018. 250 p. (In Russ.) Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/2018.pdf>.
2. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. (eds.). *The state of oncological care for the population of Russia in 2018*. Moscow: Hertsens Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 2019. 236 p. (In Russ.) Available at: <http://www.demoscope.ru/weekly/2019/0817/biblio03.php>.
3. Broutet N., O'Neal Eckert L., Ullrich A., Bloem P. *Comprehensive Cervical Cancer Control. A guide to essential practice*. 2nd ed. World Health Organization; 2014. 408 p. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/144785/9789241548953_eng.pdf?sequence=1.
4. Bekos C., Schwameis R., Heinze G., Gärner M., Grimm C., Joura E. et al. Influence of age on histologic outcome of cervical intraepithelial neoplasia during observational management: results from large cohort, systematic review, meta-analysis. *Sci Rep*. 2018;8(1):6383. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24882-2>.
5. Krasnopolsky V.I., Logutova L.S., Zarochentseva N.V., Dzhadzhikhia L.K. *Cervical intraepithelial neoplasia (diagnosis, treatment, prevention)*. Moscow: Politekhnik-Servis; 2015. 71 p. (In Russ.) Available at: https://intelmed.ru/files/science_item/70/Учебное%20пособие%20для%20Московской%20области%202015%20г%20диагностики%20и%20лечения%20РШМ.pdf.
6. Bruni L., Albero G., Serrano B., Mena M., Gómez D., Muñoz J. et al. *ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the WORLD. Summary Report*. 2021. Available at: <https://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>.
7. Lyubasovskaya L.A., Melkumyan A.R., Dubodelov D.V., Rodchenko Yu.V., Muravyeva V.V., Kondrakhin A.P. et al. Experience of using feminine hygiene products containing the probiotic strain *Lactobacillus acidophilus* in women of reproductive age and in postmenopausal women for the prevention of opportunistic vaginal infections. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2018;(9):126–131. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2018.9>.
8. Bayramova G.R., Fayzullin L.Z., Korolkova A.I., Poloznikov A.A., Kiselev V.I. Screening of cervical cancer: what is new in world practice. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2016;(7):17–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2016.7-17-21>.
9. Lowy D.R. HPV vaccination to prevent cervical cancer and other HPV-associated disease: from basic science to effective interventions. *J Clin Invest*. 2016;126(1):5–11. <https://doi.org/10.1172/JCI85446>.
10. Rao Q., Shen Q., Zhou H., Peng Y., Li J., Lin Z. Aberrant microRNA expression in human cervical carcinomas. *Med Oncol*. 2012;29(2):1242–1248. <https://doi.org/10.1007/s12032-011-9830-2>.
11. Wyber R., Vaillancourt S., Perry W., Mannava P., Folaranmi T., Celi L.A. Big data in global health: improving health in low- and middle-income coun-tries. *Bull World Health Organ*. 2015;93(3):203–208. <https://doi.org/10.2471/BLT.14.139022>.
12. Brico N.I., Lopukhov P.D. Need to Control HPV-Associated Diseases. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017;16(2):10–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-2-10-15>.
13. Serova O.F., Zarochentseva N.V., Vazhnova V.M., Kesh'yan L.V. Pregnancy in women after treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2010;(1):28–32. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/0ab/stada.pdf>.
14. Maleva T.M. (ed.). *Monthly monitoring of the socio-economic situation and well-being of the population: 2015 – November 2018*. Moscow: Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration; 2018. 58 p. (In Russ.) Available at: http://socinst.ru/sites/default/files/news/Мониторинг_полный_15-06-2018.pdf.
15. *Methodological recommendations for the prevention of cervical cancer*. Moscow; 2018. (In Russ.) Available at: http://khmrbr.ru/spetsialistam/recom/recom_PRSHM.docx.
16. Rogovskaya S.I., Lipova E.V. (eds.). *The cervix, the vagina, the vulva. Physiology, pathology, colposcopy, aesthetic correction: a guide for practicing physicians*. Moscow: StatusPraesens; 2014. 832 p. (In Russ.)
17. Adamyan L.V., Artyuk N.V., Ashrafyan L.A., Baranov I.I., Bayramova G.R., Belokrinitskaya T.E. et al. *Benign and precancerous diseases of the cervix from the perspective of cancer prevention: clinical guidelines (patient management protocols)*. Moscow; 2017. 54 p. (In Russ.) Available at: https://kraszdrav.ru/assets/documents/Protokol_po_sheyke_matke_MZ_RF_ot_02.11.201707.11.2017%2014.05.pdf.
18. Mezhevitinova E.A., Abakarova P.R., Khlebikova Yu.S. Precancerous cervical lesions. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(12):112–118. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-12-112-118>.
19. Dimitriadis T.A., Burtsev D.V., Dzhenkova E.A., Gudtskova T.N., Dvadenko K.V. Prognostic relevance of Ki-67 and P16/INK4a markers in histological diagnosis of cervical dysplasia. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2020;7(1):8–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-1-1>.
20. Curty G., de Carvalho P.S., Soares M.A. The Role of the Cervicovaginal Microbiome on the Genesis and as a Biomarker of Premalignant Cervical Intraepithelial Neoplasia and Invasive Cervical Cancer. *Int J Mol Sci*. 2019;21(1):222. <https://doi.org/10.3390/ijms21010222>.
21. Podzolokva N.M., Sozaeva L.G., Osadchev V.B. *Папилломавирусная и герпетические инфекции в акушерстве и гинекологии*. Moscow: Russian Medical Academy of Postgraduate Education; 2009. 49 p. (In Russ.)
22. Voznesenskaya N.V., Nasyrov R.A., Trubnikova L.I., Savinova N.A., Kometova V.V. On the role of viral infection in the development of dysplastic processes in the cervix. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal = Ulyanovsk Medical and Biological Journal*. 2012;(3):48–54. (In Russ.) Available at: <http://medbio.ulsu.ru/images/numbers/2012/3-2012.pdf>.

23. Ewaisha R., Panicker G., Maranian P., Unger E.R., Anderson K.S. Serum Immune Profiling for Early Detection of Cervical Disease. *Theranostics*. 2017;7(16):3814–3823. <https://doi.org/10.7150/thno.21098>.
24. Mikeska T., Craig J.M. DNA methylation biomarkers: cancer and beyond. *Genes (Basel)*. 2014;5(3):821–864. <https://doi.org/10.3390/genes5030821>.
25. Kim M.K., Lee I.H., Lee K.H., Lee Y.K., So K.A., Hong S.R. et al. DNA methylation in human papillomavirus-infected cervical cells is elevated in high-grade squamous intraepithelial lesions and cancer. *J Gynecol Oncol*. 2016;27(2):e14. <https://doi.org/10.3802/jgo.2016.27.e14>.
26. Lorincz A.T. Virtues and Weaknesses of DNA Methylation as a Test for Cervical Cancer Prevention. *Acta Cytol*. 2016;60(6):501–512. <https://doi.org/10.1159/000450595>.
27. Agodi A., Barchitta M., Quattrocchi A., Maugeri A., Vinciguerra M. DAPK1 Promoter Methylation and Cervical Cancer Risk: A Systematic Review and a Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2015;10(8):e0135078. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135078>.
28. Kocsis A., Takács T., Jeney C., Schaff Z., Koiss R., Járay B. et al. Performance of a new HPV and biomarker assay in the management of hrHPV positive women: Subanalysis of the ongoing multicenter TRACE clinical trial (n > 6,000) to evaluate POU4F3 methylation as a potential biomarker of cervical precancer and cancer. *Int J Cancer*. 2017;140(5):1119–1133. <https://doi.org/10.1002/ijc.30534>.
29. Wu Y., Shi B., Ding X., Liu T., Hu X., Yip K.Y. et al. Improved prediction of RNA secondary structure by integrating the free energy model with restraints derived from experimental probing data. *Nucleic Acids Res*. 2015;43(15):7247–7259. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv706>.
30. Nassirpour R., Mehta P.P., Yin M.J. miR-122 regulates tumorigenesis in hepatocellular carcinoma by targeting AKT3. *PLoS ONE*. 2013;8(11):e79655. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079655>.
31. Wang W.T., Zhao Y.N., Yan J.X., Weng M.Y., Wang Y., Chen Y.Q., Hong S.J. Differentially expressed microRNAs in the serum of cervical squamous cell carcinoma patients before and after surgery. *J Hematol Oncol*. 2014;7:6. <https://doi.org/10.1186/1756-8722-7-6>.
32. Knyazeva M.S., Prisyazhnaya T.S., Zabagina L.M., Smirnova O.A., Mikhethko A.A., Berlev I.V., Malek A.V. Prognostic value of microRNA assessment in cervical epithelial cells of patients with mild dysplasia. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System*. 2020;16(4):66–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2020-16-4-66-75>.

Информация об авторах:

Хоперская Ольга Викторовна, к.м.н., врач первой категории, ассистент кафедры акушерства и гинекологии №2, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; Воронежская городская клиническая поликлиника №1; 394036, Россия, Воронеж, ул. Карла Маркса, д. 36; smv250587@mail.ru

Енькова Елена Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №2, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; enkova@bk.ru

Киселева Елена Владимировна, к.м.н., врач высшей категории, доцент кафедры акушерства и гинекологии №2, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; Воронежская городская клиническая поликлиника №1; 394036, Россия, Воронеж, ул. Карла Маркса, д. 36; e.v.kiseleva@vrnngmu.ru

Шамарин Станислав Вячеславович, к.м.н., врач высшей категории, доцент кафедры акушерства и гинекологии №2, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; shamarin-med@yandex.ru

Сенцова Елена Яковлевна, врач первой категории, Воронежская городская клиническая поликлиника №1; 394036, Россия, Воронеж, ул. Карла Маркса, д. 36; 4663602@gmail.com

Information about the authors:

Olga V. Khoperskaya, Cand. Sci. (Med.), 1st Category Physician, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; Voronezh City Clinical Polyclinic No. 1; 36, Karl Marx St., Voronezh, 394036, Russia; smv250587@mail.ru

Elena V. Enkova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; enkova@bk.ru

Elena V. Kiseleva, Cand. Sci. (Med.), Highest Category Physician, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; Voronezh City Clinical Polyclinic No. 1; 36, Karl Marx St., Voronezh, 394036, Russia; e.v.kiseleva@vrnngmu.ru

Stanislav V. Shamarin, Cand. Sci. (Med.), Highest Category Physician, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; shamarin-med@yandex.ru

Elena Ya. Sentsova, 1st Category Physician, Voronezh City Clinical Polyclinic No. 1; Voronezh City Clinical Polyclinic No. 1; 36, Karl Marx St., Voronezh, 394036, Russia; 4663602@gmail.com