

Современные методы профилактики развития онкологических заболеваний шейки матки у больных папилломавирусной инфекцией

М.Р. Рахматулина¹, В.Я. Кицак², Н.В. Большенко²

¹ ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

² ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России 123995, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Представлены результаты современных исследований роли вирусов папилломы человека в потенцировании онкологических процессов шейки матки. Освещены методы организации мероприятий по раннему выявлению онкологической патологии, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией. Рассмотрены аспекты профилактики рака шейки матки в России и зарубежных странах. Охарактеризованы современные стратегии скрининга онкологической патологии шейки матки, основанные на сочетании диагностических методов.

Ключевые слова: **папилломавирусная инфекция, вирусы папилломы человека высокого онкогенного риска, вирусогенетическая концепция происхождения опухолей, вакцинопрофилактика, скрининг.**

Контактная информация: sanabol@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2013; (6): 40—48.

Current methods for preventing the development of cervical cancer in patients with papilloma viral infection

M.R. Rakhmatulina¹, V.Ya. Kitsak², N.V. Bolshenko²

¹ State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russia

² Russian Medical Academy of Postgraduate Studies, Ministry of Health of the Russian Federation Barrikadnaya str., 2/1, Moscow, 123995, Russia

The article presents the results of recent studies of the role of human papillomavirus in potentiating cancer in the cervix. The authors describe methods for organizing efforts aimed at early diagnostics of cancer pathologies associated with papilloma viral infection. They describe aspects of the prevention of cervical cancer in Russia and abroad. They also disclose current screening strategies related to cancer pathologies of the cervix based on a combination of diagnostics methods.

Key words: **papilloma viral infection, human papillomavirus of high carcinogenic risk, viral and genetic concept of the origin of tumors, vaccination, screening.**

Corresponding author: sanabol@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2013; 6: 40—48.

■ Этиологическим агентом папилломавирусной инфекции (ПВИ) является вирус папилломы человека — ВПЧ (от лат. *papilla* — сосочек, и греч. *oma* — опухоль). Согласно таксономической классификации, до 2002 г. папилломавирусы входили в семейство *Papovaviridae*, а затем были выделены в отдельное семейство *Papillomaviridae*, состоящее в настоящее время из 16 родов [1]. На сегодняшний день идентифицировано более 200 типов ВПЧ, среди которых около 45 типов могут инфицировать урогенитальный тракт [2, 3]. По классификации I. Lorincz (1992), из 21 типа ВПЧ, известных к тому времени, к ВПЧ высокого онкогенного риска отнесены 4 типа (16, 18, 45, 56), к ВПЧ среднего онкогенного риска — 9 типов (30, 31, 33, 35, 39, 51, 52, 58, 66) и к ВПЧ низкого онкогенного риска — 8 типов (6, 11, 42, 43, 44, 53—55). В настоящее время к вирусам высокого онкогенного риска относят 15 типов (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82), к вирусам возможно высокого онкогенного риска — 3 типа (26, 53, 66) и к вирусам низкого онкогенного риска — 12 типов (6, 11, 40, 42—44, 54, 61, 70, 72, 81 и CP 6 108) [4]. По мнению ученых, до 82% случаев рака шейки матки (РШМ) ассоциированы с 5 типами ВПЧ (16, 18, 31, 33, 45), которые относят к наиболее онкогенным [5].

ПВИ урогенитального тракта широко распространена у лиц репродуктивного возраста. Официальная регистрация манифестных проявлений ПВИ (аногенитальных, венерических бородавок) начата с 1993 г. (приказ Минздрава Российской Федерации от 07.12.1993 г. № 286). По данным официальной государственной статистики Российской Федерации, показатели заболеваемости аногенитальными бородавками в 2011 г. составили 29,4 на 100 000 населения. Очевидно, что эти цифры не отражают истинные масштабы инфицированности населения ВПЧ, так как субклинические и латентные формы инфекции не регистрируются [6]. У пациентов с клиническими проявлениями ПВИ могут выявляться ВПЧ как низкого, так и высокого онкогенного риска, потенциально ассоциированные с интраэпителиальной неоплазией и раком наружных половых органов, шейки матки, анальной области, а также кожи и гортани [7—9].

Первые предположения об инфекционной теории развития РШМ высказал в 1842 г. Rigoni Stern, обратив внимание на то, что рак являлся причиной смерти замужних и вдовствующих женщин, а не девиц и монахинь. В 1903 г. французский микробиолог А. Vogrel предположил, что рак может быть вирусным заболеванием. Вирусную теорию опухолей предполагали И.И. Мечников, В.В. Подвысоцкий, Н.Ф. Гамалея. В 1933 г. R. Shope впервые описал папилломавирусы как этиологические агенты папилломатоза у кроликов, а в 1935 г. G. Ward предположил, что развитие карцином потенцирует инфекция, ведущая к хроническому воспалению. В 1946 г. Л.А. Зильбером была

сформулирована вирусогенетическая концепция происхождения опухолей, основные положения которой справедливы и в настоящее время: опухоли вызываются вирусами; опухолевая трансформация клеток возникает в результате включения (интеграции) вирусной ДНК в геном клеток макроорганизма; вследствие вирусной интеграции клетки приобретают новые свойства, а именно способность к бесконтрольному и неограниченному делению [10].

В 1951 г. Howard, исследуя гистологические препараты шейки матки, обнаружил метапластические изменения у 83% обследованных пациенток. С помощью электронной микроскопии J. Melnick (1952) и А.Д. Тимофеевский (1961) определили присутствие вирусоподобных частиц в папилломах, а в 1968 г. Dunn и Ogilvie обнаружили вирусные частицы в генитальных бородавках. В 1954 г. Barrett установил факт возможности заражения генитальными кондиломами при гетеросексуальных половых контактах, а в 1956 г. L. Koss и G. Durfee ввели в клиническую практику термин «койлоцитотическая атипия» и предположили ее взаимосвязь с дисплазией и раком шейки матки.

В настоящее время связь между ВПЧ высокого онкогенного риска и интраэпителиальными поражениями шейки матки, а также их прогрессией до инвазивного цервикального рака доказана выдающимся немецким ученым Harald zur Hausen, который был удостоен Нобелевской премии по медицине и физиологии в 2008 г. Профессор zur Hausen идентифицировал вирус, вызывающий у человека образование папиллом, и обнаружил, что этот вирус может привести к развитию РШМ. Ученый предположил, что клетки опухоли должны содержать вирусную ДНК, интегрированную в клеточный геном. Начиная с 70-х годов прошлого столетия вирус простого герпеса (ВПГ) рассматривался многими учеными как основной этиологический агент возникновения цервикального рака. Не обнаружив ДНК ВПГ в опухолевых тканях, zur Hausen продолжал исследования, и в 1983 г. ему удалось определить ДНК ВПЧ в биопсийном материале пациенток с РШМ. В 1984 г. руководимая им научная группа клонировала ДНК ВПЧ типов 16 и 18 [11]. Zur Hausen первым предположил и доказал, что основной причиной РШМ является ВПЧ. Он также установил, что при раке чаще всего выявляются ВПЧ типов 16 и 18, в то время как доброкачественные новообразования связаны с ВПЧ типов 6 и 11.

Согласно результатам современных исследований, факторами риска инфицирования ВПЧ и развития РШМ являются:

1. Раннее начало половой жизни, так как у девушек в возрасте 14—18 лет биологически незрелый эпителий шейки матки более чувствителен к действию канцерогенных агентов [12—14].

2. Большое количество (4 и более) половых партнеров в течение жизни [15—17]. По данным С. Critchlow,

L. Koutsky, частота инфицирования ВПЧ прямо пропорциональна числу половых партнеров: при наличии одного полового партнера ПВИ выявляется у 17—21% женщин, а при наличии 5 и более партнеров — у 69—83% женщин.

3. Иммунодефицитные состояния, особенно ВИЧ-индуцированный иммунодефицит [18], а также терапевтически индуцированная иммуносупрессия у пациентов при трансплантации органов [19].

4. Сопутствующие урогенитальные инфекции, особенно вызванные ВПГ 2-го типа, цитомегаловирусом, хламидиями, микоплазмами [20, 21], трихомонадами, гонококками [21].

5. Заболевания шейки матки (эрозии, эктопии, полипы цервикального канала, лейкоплакия, эритроплакия, эндометриоз) [22].

6. Длительное использование оральных и инъекционных контрацептивов, увеличивающих экспрессию генов ВПЧ в эпителиоцитах шейки матки за счет воздействия на гормоночувствительные элементы в вирусном геноме [14, 19].

7. Гиперпролактинемия как фактор, стимулирующий клеточную пролиферацию [23].

8. Роды в молодом возрасте (ранее 16 лет), травмы шейки матки во время родов, аборт, введения внутриматочных спиралей [24].

9. Половые контакты с лицами, имеющими клинические проявления ПВИ или положительные результаты на наличие ВПЧ высокого онкогенного риска [25].

10. Наследственная предрасположенность к онкологическим заболеваниям (3—4% в общей популяции) [26].

11. Табакокурение, так как продукты горения сигарет концентрируются на слизистых оболочках, в том числе шейки матки, приводя к подавлению иммунной активности клеток Лангерганса [26, 27].

По данным ВОЗ (2008), РШМ является третьей по частоте причиной смертности женщин от онкологической патологии после рака молочной железы и рака легкого. Согласно исследованиям, проведенным в Московском научно-исследовательском онкологическом институте имени П.А. Герцена и в Российском центре информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии, в России в 2011 г. онкологические заболевания репродуктивной системы занимали первое место (37,7%) в общей структуре онкологической патологии и второе место (32,4%) в структуре смертности от онкологических заболеваний. За последние 10 лет в Российской Федерации число впервые в жизни установленных диагнозов злокачественных новообразований шейки матки возросло на 18,9%, что является серьезной угрозой репродуктивному здоровью женщин [28].

Международное агентство по исследованию рака (International Agency for Research on Cancer) прогнозирует на период 2000—2020 гг. увеличение случаев РШМ в глобальном масштабе на 40%, в странах Афри-

ки, Латинской Америки и Азии — до 50—55%, в Северной Америке — до 24% и в странах Европы — до 6%.

С 2005 г. в России реализуется национальный проект «Здоровье», одним из направлений которого являются научные исследования в области ранней диагностики онкологической патологии шейки матки. В соответствии с проектом Концепции развития здравоохранения до 2020 г. запланировано совершенствование системы оказания медицинской помощи больным с онкологическими заболеваниями в учреждениях первичного амбулаторно-поликлинического звена и стационарах, в том числе внедрение тотального скрининга для выявления онкологических заболеваний. В результате проведения мероприятий по профилактике, ранней диагностике, обеспечению качества лечения и реабилитации онкологических больных планируется добиться снижения смертности от злокачественных новообразований на 15%.

Первичная профилактика онкологической патологии шейки матки должна быть направлена на выявление и устранение или ослабление неблагоприятных факторов, влияющих на возникновение злокачественной опухоли, прежде всего путем устранения или минимизации контакта с канцерогеном [26]. Достичь этого можно путем санитарно-просветительской работы, направленной на повышение осведомленности населения об инфекциях, передаваемых половым путем, и их осложнениях, пропаганду здорового образа жизни и сохранение репродуктивного здоровья.

Одним из методов специфической первичной профилактики РШМ является вакцинация от ВПЧ.

В середине 1980-х годов путем генной инженерии был разработан структурный белок L1 ВПЧ, который путем спонтанной самосборки формирует вирусоподобные частицы (VLP), внешне идентичные ВПЧ. Ввиду того, что VLP не содержат ДНК ВПЧ, инфицирование вирусом не происходит [29].

Работа над созданием вакцин велась исследователями разных стран, особенно большой вклад в их разработку и практическое применение внесли австралийские ученые [30]. За период с 2007 по 2011 г. в Австралии в результате проведения вакцинации как метода первичной профилактики РШМ удалось снизить частоту выявления предраковых заболеваний шейки матки на 38% и существенно снизить заболеваемость аногенитальными бородавками у женщин до 30 лет [31].

В России в настоящее время зарегистрированы две профилактические вакцины: квадριвалентная вакцина Гардасил и бивалентная вакцина Церварикс [29, 32, 33]. В квадριвалентной вакцине Гардасил содержатся VLP как онкогенных (16, 18), так и неонкогенных (6, 11) типов ВПЧ, в бивалентной вакцине Церварикс — VLP ВПЧ типов 16, 18 [34].

В Москве с 2009 г. приказом Департамента здравоохранения и Роспотребнадзора вакцинопрофилакти-

тика включена в региональный календарь профилактических прививок. За 2,5 года вакцинировано 2500 девочек, достигших 13-летнего возраста. В 9 регионах Московской области благодаря областной программе «Вакцинопрофилактика онкологических заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека» (2007—2010 гг.), за период с 2008 по 2010 г. привито 6850 девочек в возрасте 12—13 лет. С 2012 г. планируется привить 3000 девочек в возрасте 12—13 лет [35].

В настоящее время ведутся поиски создания терапевтической вакцины против ВПЧ. В университете Лейдена (Голландия) продолжается экспериментальное исследование вакцины, созданной специально для лечения женщин с уже развившимися предраковыми заболеваниями гениталий. В основе новой вакцины лежит применение запатентованной концепции синтетических длинных пептидов (SLP®) при внутриэпителиальной неоплазии вульвы (Vulvar Intraepithelial Neoplasia — VIN) и цервикальной внутриэпителиальной неоплазии (Cervical Intraepithelial Neoplasia — CIN) [36].

В научных публикациях можно встретить не только положительные отзывы о вакцинации, но и опасения, основанные на реальных фактах небезопасного применения вакцин [37]. Также следует учитывать этические проблемы при проведении вакцинации, связанные с интимной стороной, — будущими половыми контактами у детей, еще не ведущих половую жизнь, а также о необходимости ревакцинации и высокой стоимости [38]. Вакцины не предохраняют от инфицирования всеми высокоонкогенными типами ВПЧ, хотя обладают перекрестной эффективностью в отношении некоторых из них (типы 31, 33, 45) [5].

Поэтому, несмотря на все большее распространение вакцинации в мире, для большинства женщин скрининг остается основным вариантом профилактики РШМ [39].

По мнению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в настоящее время важен комплексный подход к борьбе с РШМ, включающий меры как первичной, так и вторичной профилактики [40, 41].

Вторичная профилактика онкологической патологии шейки матки направлена на выявление и устранение предраковых заболеваний и выявление злокачественных опухолей на ранних стадиях процесса. Под скринингом подразумевается набор доступных в применении неинвазивных диагностических методов — тестов, не требующих больших временных и финансовых затрат, при помощи которых возможно регулярно проводить информативные обследования значительных когорт населения, охватывающие не менее 80% популяции, с целью раннего активного выявления и последующего лечения бессимптомно протекающего злокачественного заболевания. Мероприятия, в результате которых обследованию подвергается меньший по численности слой населения, следует трактовать как профилактические осмотры. Скрининг

(от англ. screening — просеивание) является первым отборочным этапом профилактического обследования практически здорового населения с целью выявления лиц со скрыто протекающим заболеванием. Основной задачей популяционного скрининга является систематическое обследование больших групп населения для выявления определенных заболеваний. Ввиду огромных размеров популяции и стоимости мероприятия исследование должно приносить реальную пользу, обычно выражаемую в высоких показателях выживаемости населения [26].

В 1968 г. J. Wilson и G. Junger сформулировали для ВОЗ ряд условий выполнения популяционного скрининга:

1. Заболевание, являющееся предметом изучения, должно быть важной проблемой здравоохранения.
2. Должно существовать эффективное лечение выявленного заболевания.
3. Должны иметься возможности для дальнейшей верификации диагноза.
4. Заболевание должно иметь надежно распознаваемую преклиническую фазу.
5. Должен существовать надежный скрининг-тест, регистрирующий эту фазу.
6. Метод обследования должен быть приемлем для популяции.
7. Развитие заболевания от преклинической до клинической фазы должно быть достаточно длительным.
8. Необходима общепринятая стратегия лечения выявленных больных.
9. Затраты на уточнение диагноза и лечение должны быть экономически оправданы в отношении общих затрат национальной службы здравоохранения.

Цитологический скрининг РШМ вполне удовлетворяет вышеперечисленным рекомендациям.

В США цитологический скрининг проводится с 50-х годов XX века, в Японии, Финляндии, Швеции, Исландии — с 60-х годов, в Германии, Бразилии и других странах — с 70-х годов [42]. Наиболее распространенным методом цитологического скрининга является ПАП-тест (PAP-stream test), предложенный G. Papanicolaou [43], интерпретация которого включает 5 классов: 1-й класс — отсутствие атипических клеток; 2-й класс — изменение клеточных элементов, обусловленное воспалительным процессом; 3-й класс — наличие единичных клеток с изменениями соотношения ядра и цитоплазмы, при этом требуется повторение цитологического исследования или гистологическое исследование биопсированной ткани; 4-й класс — наличие отдельных клеток с признаками злокачественности, а именно с увеличенными ядрами и базофильной цитоплазмой, неравномерным распределением хроматина; 5-й класс — наличие многочисленных атипических клеток.

С 1988 г. интерпретация цитологических мазков проводится по системе Bethesda: 1) цитологическая

картина в пределах нормы: доброкачественные изменения клеток и реактивные изменения; 2) ASC-US (Atypical squamous cells of undetermined significance): клеточные элементы, которые трудно поддаются классификации, именуются как атипичные клетки плоского эпителия неопределенного значения; 3) L-SIL (Low grade squamous intraepithelial lesion): плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени тяжести, объединяющие цитологические изменения, указывающие на слабую цервикальную интраэпителиальную неоплазию (CIN I — Cervical intraepithelial neoplasia) и ВПЧ-индуцированные морфологические изменения; 4) H-SIL (High grade squamous intraepithelial lesion): умеренная (CIN II) и тяжелая цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN III), карцинома in situ; 5) инвазивный рак.

Необходимо отметить, что для продуктивной ПВИ характерны цитологические признаки: многоядерные клетки, увеличение размера ядер, неровность контура ядер, ядерная гиперхромазия, койлоциты. Существует мнение, что койлоцитоз — неспецифический признак ПВИ. Койлоциты — эпителиальные клетки округлой формы с перинуклеарным просветлением оксифильно окрашенной цитоплазмы или вакуолями вокруг ядра, могут встречаться и при воспалении, вызванном возбудителями других ИППП, при атрофических процессах в менопаузе, при плоскоклеточной метаплазии и др. [44].

За последние 50 лет обследование на атипичные клетки с использованием цитологического метода Папаниколау на три четверти снизило заболеваемость РШМ в мировом масштабе [45]. В Исландии, где общенациональные программы по скринингу охватывали почти 100% населения, за 20 лет смертность от РШМ снизилась на 80%, в Финляндии — на 50%, в Швеции — на 34%. В Дании при скрининговом обследовании 40% населения удалось добиться снижения смертности на 25%, а в Норвегии при обследовании 5% населения — на 10% [46].

Профессиональное мнение ученых относительно частоты проведения цитологического исследования в последнее время изменилось. American Cancer Society с 1987 г. рекомендовало ежегодный осмотр для всех женщин, достигших 18-летнего возраста, а также и более молодых женщин, ведущих сексуально активную жизнь. При нормальных показателях трех тестов подряд по усмотрению врача интервал между тестами может быть увеличен приблизительно до 2 лет.

В России на основании приказа МЗ СССР от 30 мая 1986 г. № 770 «О порядке проведения всеобщей диспансеризации населения» осмотр женщин с взятием биологического материала для цитологического исследования рекомендуется проводить лицам с 18 лет, но кратность исследования при этом не указывается. На основании приказа № 103 от 05.03.2002 г. Комитета здравоохранения Москвы в настоящее время реализуется подпрограмма «Целевая диспансери-

зация женского населения по выявлению заболеваний шейки матки», согласно которой женщинам в возрасте 35—69 лет проводится цервикальный цитологический скрининг с 3-летним интервалом. Согласно приказу от 02.10.2009 г. № 808Н «Об утверждении порядка оказания акушерско-гинекологической помощи», при проведении профилактических осмотров женщин осуществляется цитологический скрининг на наличие атипичных клеток шейки матки и формируются группы диспансерного наблюдения. Профилактические осмотры женщин, состоящих под наблюдением, проводятся не реже 1 раза в год. Женщины с хроническими заболеваниями, доброкачественными опухолями и гиперпластическими процессами репродуктивной системы подлежат обследованию на предмет исключения злокачественных новообразований. В настоящее время в России отсутствует общегосударственная программа цитологического скрининга, но существуют региональные программы, предусматривающие проведение исследования цитологических мазков в рамках ежегодных профилактических осмотров [47].

В «Руководстве по предупреждению и раннему выявлению рака шейки матки Американского онкологического общества, Американского общества по кольпоскопии и патологии шейки матки, Американского общества по клинической патологии» (2012 г.) изложены рекомендации по проведению скрининга РШМ:

- женщины в возрасте от 21 года до 29 лет подлежат цитологическому скринингу каждые 3 года. Исследование для идентификации ВПЧ назначается только при выявлении патологии в цервикальном исследовании;
- женщины в возрасте от 30 до 65 лет подлежат как цитологическому скринингу, так и исследованию для идентификации ВПЧ каждые 5 лет;
- женщины старше 65 лет, проходившие ранее регулярные осмотры и не имевшие по их результатам патологических изменений, не должны обследоваться в рамках скрининга;
- женщины, перенесшие экстирпацию шейки матки и не имеющие в анамнезе рака или предрака шейки матки, не должны обследоваться в рамках скрининга;
- женщины, которые были вакцинированы против ВПЧ, подлежат обследованию в рамках скрининга, согласно их возрастной группе.

В 2013 г. в кратком издании национального руководства по онкологии были изложены последние рекомендации по проведению цитологического скрининга РШМ в Российской Федерации:

- скрининг необходимо начинать спустя 3 года после первого полового контакта, но не позже 21 года;
- периодичность скрининга: ежегодно в течение первых 2 лет, при отрицательных цитологических мазках далее каждые 2—3 года;
- прекращение скрининга возможно у женщин в возрасте 70 лет и старше с интактной шейкой матки,

имевших три и более зарегистрированных последовательных отрицательных цитологических исследования в пределах последних 10 лет [48].

Также одним из важнейших методов диагностики заболеваний вульвы, влагалища и шейки матки является кольпоскопическое исследование. В 1928 г. Шиллер предложил цветную диагностическую пробу, основанную на отсутствии окраски патологически измененной шейки матки при нанесении 3% раствора Люголя. В результате резкого уменьшения содержания гликогена пораженный участок слизистой имеет вид йоднегативных пятен. Здоровые участки многослойного плоского эпителия окрашиваются в бурый или темно-коричневый цвет из-за накопленного гликогена, и реакция расценивается как йодпозитивная. В настоящее время кольпоскопия общепризнана в мировой практике и объединяет в себе три диагностических понятия: вульвоскопию, вагиноскопию и цервикоскопию. Помимо простой и расширенной кольпоскопии в настоящее время используются: хромокольпоскопия, флюоресцентная кольпоскопия, кольпомикроскопия, цервикоскопия, фотокольпоскопия, видеокольпоскопия, телекольпоскопия [49]. Обзор шейки матки под большим увеличением позволяет с высокой степенью точности дифференцировать доброкачественные изменения от раковых, но требует специальной подготовки специалистов и дополнительного оборудования, поэтому не может использоваться в скрининге как основной.

«Золотым стандартом» диагностики предраковых состояний является гистологический метод исследования, но он также требует специальной подготовки специалистов и имеет ограничения в использовании, вызванные трудностями в интерпретации некоторых состояний, невозможностью частого применения при спорных результатах и высокой стоимостью исследований [49].

Несмотря на то что применение цитологического метода остается приоритетным в скрининге патологических процессов слизистой оболочки шейки матки, нельзя исключать ложноположительные и ложноотрицательные результаты исследования данным методом, что может быть связано с воспалительным процессом слизистой оболочки, в том числе вызванным ИППП и условно-патогенной микрофлорой, а также с беременностью, изменениями шейки матки, обусловленными оперативными вмешательствами, нарушением взятия материала, некачественным приготовлением мазка (потеря клеток при переносе с инструмента на предметное стекло при плохом распределении мазка, высушивание мазка, предназначенного для влажной фиксации), ошибочной интерпретацией цитологической картины врачом-цитологом [48]. Кроме того, в России лишь небольшая часть цитологических исследований проводится с окраской по Папаниколау, соответствующей международным стандартам, основная

часть мазков окрашивается по Романовскому — Гимзе или используется модификация этого метода, что приводит к еще большему снижению чувствительности и специфичности исследования [50]. Необходимо учитывать, что до 20% случаев РШМ даже в развитых европейских странах остаются недиагностированными из-за ограниченной чувствительности метода ПАП-скрининга. По данным зарубежных авторов, у 24—32% женщин выявляли инвазивный РШМ при нормальном цитологическом результате ПАП-теста [51]. Целесообразным в этом случае представляется применение молекулярно-биологических методов исследования для идентификации ВПЧ как первичный скрининг в популяции с целью формирования групп риска онкопатологии шейки матки и проведения в дальнейшем расширенной диагностики с применением кольпоскопии, гистологии и других методов.

В опубликованных за последние годы исследованиях продемонстрировано, что определение ВПЧ методом ПЦР обладает большей чувствительностью по сравнению с цитологическим исследованием при прогнозе онкологической патологии шейки матки [52—54]. Чувствительность теста определяется как доля лиц с положительными результатами изучаемого в популяции заболевания. Чувствительность скрининга на ВПЧ по выявлению онкопатологии шейки матки составляет около 95%, в то время как чувствительность цитологического скрининга составляет не более 80% [55].

Причины более высокой чувствительности теста для идентификации ВПЧ как первичного метода скрининга онкопатологии вполне понятны. Для развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии шейки матки (CIN) необходимо наличие ВПЧ онкогенных типов, выявление которых не зависит от результатов кольпоскопии, цитологического и гистологического исследований. Кроме того, автоматизация проведения исследований обеспечивает высокую пропускную способность, следствием чего являются меньшие экономические затраты. Лица с положительным результатом тестирования рассматриваются как имеющие патологию или потенциальный риск ее развития [50]. После получения положительных результатов теста на первом этапе скрининга приступают к цитологическому исследованию, что позволяет избежать гиподиагностики онкологической патологии при ВПЧ-негативных случаях РШМ, доля которых составляет до 7,1% при 1-й стадии РШМ, до 42,3% — при 2-й стадии и до 57% — при 3-й стадии. ВПЧ-негативный РШМ чаще диагностируется у женщин более старшего возраста (до 69,2% случаев у пациенток 40—62 лет и 7,1% случаев у женщин до 40 лет) [56].

Однако «платой» за высокую чувствительность скрининга на ВПЧ является его низкая специфичность [39]. Под специфичностью исследования понимают долю лиц с отрицательным результатом теста в популяции без изучаемой болезни [57]. Существу-

ют также сомнения по поводу введения скрининга на ВПЧ вместо цитологического, что обусловлено большим количеством выявления женщин с положительными результатами на ВПЧ высокого онкогенного риска [58].

Некоторые ученые предлагают еще один вариант скрининга, основанный на одновременном исследовании ВПЧ методом ПЦР и проведении ПАП-теста [52, 59]. Такой вариант скрининга с 2003 г. применяют в США и Великобритании у женщин старше 30 лет. Женщинам с нормальными результатами цитологического исследования и отрицательным тестом на ВПЧ высокого онкогенного риска повторный скрининг осуществляют через 5 лет, женщинам с нормальными результатами цитологического исследования и положительным результатом на ВПЧ высокого онкогенного риска повторяют оба теста через 12 мес. или проводят тестирование на ВПЧ типов 16 и 18. При позитивном результате на ВПЧ типов 16 и 18 проводят кольпоскопическое исследование шейки матки, а при негативном результате повторяют тестирование через 12 мес. [60]. Совместное применение теста для идентификации ВПЧ и цитологического ПАП-теста в зарубежных странах позволило повысить чувствительность выявления CIN до 99—100% и увеличить интервалы между исследованиями до 5—7 лет [61].

Дополнительную диагностическую ценность имеет идентификация генотипа ВПЧ и его количественное определение. Это дает возможность прогнозировать течение инфекции, способствуя ранней дифференцировке персистирующей и транзитной инфекции, что позволяет увеличить интервал между обследованиями и начать скрининг в более позднем возрасте [62—64].

В настоящее время отсутствуют эффективные методы прогнозирования течения CIN, не установлены критерии прогрессии опухолевого процесса и развития РШМ [65]. В качестве новых диагностических и прогностических подходов учеными предложены: p16 (маркер активной онкогенной экспрессии ВПЧ высокого онкогенного риска), Ki67 (белок пролиферативной

активности, сочетающийся с гиперэкспрессией p16), онкобелок E7 (показатель хронической персистенции ВПЧ-инфекции), СОХ 2 (биомаркер ранних стадий развития неопластических процессов шейки матки), p53 и pRb (противоопухолевые протеины, инактивирующиеся под воздействием онкобелков E6 и E7), p16 ink 4 α (один из ингибиторов циклинзависимых киназ, предотвращающий фосфорилирование pRb) и др. [65—67].

Очевидно, что при отсутствии единого диагностического теста для прогноза онкологической патологии репродуктивной системы как мужчин, так и женщин, необходимо экономически обоснованное сочетание методик, дальнейшее исследование качества диагностических тестов [68]. Следовательно, в ближайшие годы будут применяться и молекулярно-биологические методы для идентификации ВПЧ, и цитологический скрининг.

Кроме того, необходимо изучение региональных особенностей инфицирования населения, изучение географических вариаций частоты встречаемости генотипов ВПЧ для определения типоспецифического риска, прогнозирования заболевания, организации мероприятий по диагностике и профилактике ПВИ [69].

Учитывая междисциплинарный характер ПВИ, необходимо создание единой системы скрининга РШМ, введение диспансеризации пациентов с ПВИ, обеспечение консультативной помощи населению с использованием современной информационной техники и высоких медицинских технологий для ранней диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с ВПЧ онкогенных типов [7].

В связи с тем что манифестные формы ПВИ относятся к ИППП, дерматовенерологи чаще, чем другие специалисты, проводят обследование и лечение пациентов, которые со временем могут оказаться в группе риска по онкологической патологии [70, 71]. Это диктует новые требования к профессиональным качествам дерматовенеролога, занимающегося ведением пациентов с ИППП. ■

Литература

1. Маныкин А.А. Папилломавирусы. В: Медицинская вирусология. Руководство под ред. Д.К. Львова. М: МИА, 2008; 269. [Manykin A.A. Papillomavirusy. V: Meditsinskaya virusologiya. Rukovodstvo pod red. D.K. L'vova. M: MIA, 2008; 269.]
2. Workowski K.A., Berman S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines. 2010. MMWR Recomm Rep 2010 Dec 17; 59 (RR-12): 1—110.
3. Fairley C.K., Donovan B. What can surveillance of genital warts tell us? Sexual health. 2010 Sep; 7(3): 325—7.
4. Прилепская В.Н., Бебнева Т.Н. Роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки. В: Профилактика рака шейки матки. Руководство для врачей под редакцией Г.Т. Сухих и В.Н. Прилепской. М: МЕДпресс-информ, 2012; 26—29. [Prilepskaya V.N., Bebnava T.N. Rol' virusa papillomy cheloveka v razvitiy raka sheyki matki. V: Profilaktika raka sheyki matki. Rukovodstvo dlya vrachey pod redaktsiyey G.T. Sukhikh i V.N. Prilepskoy. M: MEDpress-inform 2012; 26—29.]
5. Paavonen J., Naud P., Salmeron J. et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04 — adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. Lancet 2009; 374: 301—14.
6. Кузнецова Ю.Н., Евстигнеева Н.П., Обоскалова Т.А. Комплексная терапия манифестных проявлений папилломавирусной инфекции уrogenитального тракта. Совр пробл дерматовенерол, иммунол и врач косметол 2009; (3): 27—31. [Kuznetsova Yu.N., Evstigneeva N.P., Oboskalova T.A. Kompleksnaya terapiya manifestnykh proyavleniy papillomavirusnoy infektsii urogenital'nogo trakta. Sovr probl dermatovenerol, immunol i vrach kosmetol 2009; (3): 27—31.]

7. Аполихина И.А., Денисова Е.Д. Лечебные и профилактические аспекты папилломавирусной инфекции гениталий. Эффективная фармако-терапия в акушерстве и гинекологии 2009; (1): 26—28. [Apolikhina I.A., Denisova E.D. Lechebnye i profilakticheskie aspekty papillomavirusnoy infektsii genitaliy. Effektivnaya farmakoterapiya v akusherstve i ginekologii 2009; (1): 26—28.]
8. Zur Hausen H. Condylomata acuminata and human genital cancer. *Cancer Res* 1976; 36:794.
9. Hampl M., Deckers-Figiel S., Hampl J.A., Rain D., Bender H.G. New aspects in vulvar cancer: changes in localization and age of onset. *Gynecol Oncol* 2008; 109: 340—5.
10. Зильбер Л.А. Вирусная теория происхождения злокачественных опухолей. М: Медгиз 1946. [Zil'ber L.A. Virusnaya teoriya proiskhozhdeniya zlokachestvennykh opukholey. M: Medgiz 1946.]
11. Шварц Г.Я., Прилепская В.Н., Мынбаев О.А. Иммуномодулирующие средства в лечении ВПЧ-инфекции. «Изопринозин в лечении папилломавирусной инфекции в гинекологической практике» М: ПромоушнМикс, 2011; 6. [Shvarts G.Ya., Prilep-skaya V.N., Mynbaev O.A. Immunomoduliruyushchie sredstva v lechenii VPCh-infektsii. «Izoprinozin v lechenii papillomavirusnoy infektsii v ginekologicheskoy praktike» M: PromoushnMiks, 2011; 6.]
12. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А. Возможности лечения HPV-ассоциированного предрака и рака шейки матки препаратом Гроприносин. РМЖ 2012; (1): 11—15. [Chernyshova A.L., Kolomiets L.A. Vozmozhnosti lecheniya HPV-assotsirovanogo predraka i raka sheyki matki preparatom Groprinosin. RMZh 2012; (1): 11—15.]
13. Donovan B., Franklin N., Guy R. et al. A national outcome for quadrivalent HPV vaccination: declining rates of genital warts in Australia. Abstracts: 26 HPV conference. Montreal, 2010.
14. Краснопольский В.И., Логутова Л.С. и др. Папилломавирусная инфекция у девочек-подростков. В: Информационно-методическое письмо. М: 2010; 13. [Krasnopol'skiy V.I., Logutova L.S. i dr. Papillomavirusnaya infektsiya u devochek-podrostkov. V: Informatsionno-metodicheskoe pis'mo. M: 2010; 13.]
15. Мальцева Л.И., Фаррахова Л.Н., Кучеров В.А. и др. Генитальные кондиломы у женщин: факты и противоречия. Рос вестн акушера-гинеколога 2012; (2): 78—80. [Mal'tseva L.I., Farrakhova L.N., Kucherov V.A. i dr. Genital'nye kondilomy u zhenshchin: fakty i protivorechiya. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa 2012; (2): 78—80.]
16. Серов В.Н., Твердикова М.А., Тютюнник В.Л. Папилломавирусная инфекция гениталий: основные принципы лечения. РМЖ 2010; (19): 1170—1173. [Serov V.N., Tverdikova M.A., Tjutjunnik V.L. Papillomavirusnaya infektsiya genitaliy: osnovnye principy lecheniya. RMJ 2010; (19): 1170—1173.]
17. Соколова Т.М., Фоляк Е.В., Макаров К.Ю., Моисеев Т.М. Папилломавирусная инфекция шейки матки у девушек-подростков: ранняя диагностика, профилактика онкогенеза. Медицина и образование Сибири 2011; 4: 14. [Sokolova T.M., Folyak E.V., Makarov K.Y., Moiseenko T.M. Uterus neck papillomavirus infection among girls-teenagers: early diagnostics, preventive maintenance oncogenesis. Medicine and education in Siberia 2011; 4: 14.]
18. Ian H. Frazer. HPV vaccines. *International J Gynecol Obstet* 2006; 94 (1): 81—8.
19. Bosch F.X., Silvia de Sanjose, Xavier Castellsague. Факторы риска прогрессирования персистирующей ВПЧ-инфекции и развития злокачественных новообразований. В: Вакцины для профилактики рака шейки матки. М: МЕДпресс-информ 2011; 71—73. [Bosch F.X., Silvia de Sanjose, Xavier Castellsague. Faktory riska progressirovaniya persistiruyushchey VPCh-infektsii i razvitiya zlokachestvennykh novoobrazovaniy. V: Vaktsiny dlya profilaktiki raka sheyki matki. M: MEDpress-inform 2011; 71—73.]
20. Шевченко Е.А., Успенская О.А. Анализ этиологической структуры инфекций, передающихся половым путем, и иммунологической реактивности женщин с наличием папилломавирусной инфекции шейки матки. *Вопр вирусол* 2009; (4): 37—9. [Shevchenko E.A., Uspenskaya O.A. Analysis of the etiological structure of sexually transmitted infections and immunological responsiveness in women with papillomavirus infection of the cervix uteri. *Probl of virol* 2009; (4): 37—9.]
21. Подзолкова Н.М., Созаева Л.Г., Осадчев В.Б. Папилломавирусная и герпетическая инфекции в акушерстве и гинекологии. Учебно-методическое пособие. М: 2009; 28. [Podzolkova N.M., Sozaeva L.G., Osadchev V.B. Papillomavirusnaya i gerpeticheskaya infektsii v akusherstve i ginekologii. Uchebno-metodicheskoe posobie. M: 2009; 28.]
22. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. М: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 198. [Rogovskaya S.I. Papillomavirusnaya infektsiya u zhenshchin i patologiya sheyki matki. M: GEOTAR-Media, 2009; 198.]
23. Сафронникова Н.П., Мерабшвили В.М. Профилактика вирусозависимых онкологических заболеваний. Диагностика и лечение папилломавирусной инфекции. 2008; 20—21. [Safronnikova N.P., Merabishvili V.M. Profilaktika virusozavisimyykh onkologicheskikh zabolovaniy. Diagnostika i lechenie papillomavirusnoy infektsii. 2008; 20—21.]
24. Святенко Т.В., Николайчук М.А. Папилломавирусная инфекция: современные гендерные аспекты клиники, диагностики, лечения. *Medix. Anti-Aging* 2009; 4 (10): 52. [Svyatenko T.V., Nikolaychuk M.A. Papillomavirusnaya infektsiya: sovremennyye gendernye aspekty kliniki, diagnostiki, lecheniya. *Medix. Anti-Aging* 2009; 4 (10): 52.]
25. Рюмин Д.В., Шашлова Т.А. Современные особенности антибиотикотерапии некоторых социально-значимых ИППП. Пособие для врачей. М: 2010; 23. [Ryumin D.V., Shashlova T.A. Sovremennyye osobennosti antibiotikoterapii nekotorykh sotsial'no-znachimyykh IPPP. Posobie dlya vrachey. M: 2010; 23.]
26. Старинский В.В., Александрова Л.М. Профилактика злокачественных новообразований. В: Онкология. Национальное руководство. Краткое издание. М: ГЭОТАР-Медиа, 2013; 101—106. [Starinskiy V.V., Aleksandrova L.M. Profilaktika zlokachestvennykh novoobrazovaniy. V: Onkologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Kраткое izdanie. M: GEOTAR-Media, 2013; 101—106.]
27. Гурцевич В.Э. Рак шейки матки и вирусы папиллом человека. Информационный бюллетень «Первичная профилактика рака» 2006; 1(3). [Gurtsevich V.E. Rak sheyki matki i virusy papillom cheloveka. Informatsionnyy byulleten' «Pervichnaya profilaktika raka» 2006; 1(3).]
28. Злокачественные новообразования в России в 2011 г. (заболеваемость и смертность) под редакцией В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М: 2013. [Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2011 g. (zabolevaemost' i smertnost') pod redaksiei V.I. Chissova, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoy. M: 2013.]
29. Прилепская В.Н., Бебенева Т.Н. История создания профилактической вакцины против ВПЧ-инфекции. Профилактика рака шейки матки. Руководство для врачей под редакцией Г.Т. Сухих и В.Н. Прилепской. М: МЕДпресс-информ, 2012; 114—115. [Prilep'skaya V.N., Bebeneva T.N. Istoriya sozdaniya profilakticheskoy vaktsiny protiv VPCh-infektsii. Profilaktika raka sheyki matki. Rukovodstvo dlya vrachey pod redaksiei G.T. Sukhikh i V.N. Prilep'skoy. M.: MEDpress-inform, 2012; 114—115.]
30. McNeil C. Who invented the VLP cervical cancer vaccines? *Journal Natl Cancer Inst* 2006, April 5; 98 (7): 433.
31. Donovan B., Neil Franklin, Rebecca Guy et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia. *The Lancet Infectious Diseases* 2011; 11(1): 39—44.
32. Караулов А.В., Блинов Д.В. Профилактика и лечение заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека. Вакцинация 2011; (1): 37—42. [Karaulov A.V., Blinov D.V. Prevention and treatment of diseases caused by human papilloma virus. *Vaccination* 2011; (1): 37—42.]
33. Вакцинальная профилактика рака шейки матки, информационно-методическое письмо. Министерство здравоохранения Московской области, Московский областной НИИ акушерства и гинекологии. М: 2008. [Vaksinal'naya profilaktika raka sheyki matki, informatsionno-metodicheskoe pis'mo. Ministerstvo zdorooohraneniya Moskovskoy oblasti, Moskovskiy oblastnoy NII akusherstva i ginekologii. M: 2008.]
34. Мешкова Р.Я., Минкина Г.Н. Характеристика ВПЧ-вакцин. В: Профилактика рака шейки матки. Руководство для врачей под редакцией Г.Т. Сухих и В.Н. Прилепской. М: МЕДпресс-информ. 2012; 123—124. [Meshkova R.Ya., Minkina G.N. Kharakteristika VPCh-vaktsin. V: Profilaktika raka sheyki matki. Rukovodstvo dlya vrachey pod redaksiei G.T. Sukhikh i V.N. Prilep'skoy. M.: MEDpress-inform. 2012; 123—124.]
35. Намазова-Баранова Л.С., Краснопольский В.И., Сухих Г.Т. и др. Достижения и перспективы в профилактике рака шейки матки в России. В: Профилактика рака шейки матки. Руководство для врачей под редакцией Г.Т. Сухих и В.Н. Прилепской. М: МЕДпресс-информ 2012; 176—185. [Namazova-Baranova L.S., Krasnopol'skiy V.I., Sukhikh G.T. i dr. Dostizheniya i perspektivy v profilaktike raka sheyki matki v Rossii. V: Profilaktika raka sheyki matki. Rukovodstvo dlya vrachey pod redaksiei G.T. Sukhikh i V.N. Prilep'skoy. M.: MEDpress-inform 2012; 176—185.]
36. Gemma G. Kenter et al. Vaccination against HPV-16 Oncoproteins for Vulvar Intraepithelial Neoplasia. *N Engl J of Med* 2010; 362: 655—656.
37. Kahn J.A. HPV Vaccination for the Prevention of Cervical Intraepithelial Neoplasia. *N Engl J Med* 2009 Jul 16; 361(3): 271—8.
38. Гурцевич В.Э. Первичная профилактика рака. Информационный бюллетень 2006; (1): 3. [Gurtsevich V.E. Pervichnaya profilaktika raka. Informatsionnyy byulleten' 2006; (1): 3.]
39. Bosch F.X., X. Castellsague and S.de Sanjose HPV and cervical cancer: screening or vaccination? *Br J Cancer* 2008; (98): 15—21.
40. World Health Organization (WHO). Comprehensive Cervical Cancer Control. A guide to essential practice. Geneva 2006. Accessed 23 July 2009.
41. World Health Organization (WHO). Sexually transmitted infections. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs110/en/>. Информационный бюллетень 110. Август 2011.
42. Радзинский В.Е., Соловьева А.В. Цервикальный скрининг: клинический протокол. М: 2012. [Radzinskiy V.E., Solov'eva A.V. S'ervikal'nyy skрининг: klinicheskyy protokol. M. 2012.]
43. Papanicolaou G.N. A new procedure for staining vaginal smears. *Science* 1942; 95 (2469): 438—439.
44. Подзолкова Н.М., Роговская С.И. и др. Папилломавирусная инфекция в акушерстве и гинекологии. В: Практическое руководство для врачей. М: ГЭОТАР-Медиа 2012; 16—17. [Podzolkova N.M., Rogovskaya S.I. i dr. Papillomavirusnaya infektsiya v akusherstve i ginekologii. V: Prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachey. M: GEOTAR-Media 2012; 16—17.]
45. Franco E. et al. Human Papillomavirus DNA versus Papanicolaou Screening Tests for Cervical Cancer. *N Engl J of Med* 2007; 357: 1579—1588.

46. Махсон А.Н., Сдвижков В.В., Евтягин и др. Скрининг для выявления рака шейки матки в Москве. В: Протокол заседания московского общества онкологов 29 марта 2012 г. <http://www.oncology.ru> [Makhson A.N., Sdvizhkov V.V., Evtyagin i dr. Skrininig dlya vyyavleniya raka sheyki matki v Moskve. V: Protokol zasedaniya moskovskogo obshchestva onkologov 29 marta 2012 goda. <http://www.oncology.ru>]
47. Манухин И.Б., Минкина Г.Н. Проблемы и перспективы цервикального скрининга. *Акушерство и гинекология* 2006; 0: 51—54. [Manukhin I.B., Minkina G.N. Problemy i perspektivy tservikal'nogo skrininiga. *Akusherstvo i ginekologiya* 2006; 0: 51—54.]
48. Новикова Е.Г., Антипов В.А. Рак шейки матки. В: Онкология. Национальное руководство. Краткое издание 2013; 444—453. [Novikova E.G., Antipov V.A. Rak sheyki matki. V: *Onkologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Kраткое izdanie* 2013; 444—453.]
49. Роговская С.И., Лопатина Т.В., Аполихина И.А., Павлович С.В. Основы кольпоскопии. Учебное пособие. М: 2010. [Rogovskaya S.I., Lopatina T.V., Apolikhina I.A., Pavlovich S.V. *Osnovy kol'poskopii. Uchebnoe posobie*. M: 2010.]
50. Трофимова О.Б., Куведда Д.А., Шипулина О.Ю., Большенко Н.В. Определение воспроизводимости результатов цитологического исследования цервикальных соскобов. В: Сборник трудов «Молекулярная диагностика» 2007; (3): 155—158. [Trofimova O.B., Kuevda D.A., Shipulina O.Yu., Bol'shenko N.V. *Opreделение vosproizvodimosti rezul'tatov tsitologicheskogo issledovaniya tservikal'nykh soskobov*. V: *Sbornik trudov «Molekulyarnaya diagnostika»* 2007; (3): 155—158.]
51. Andrae B., Kemetly L., Sparen P. et al. Screening-preventable cervical cancer risks: evidence from a nationwide audit in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 622—629.
52. Dillner J. et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ* 2008; 337: a1754.
53. Cuzick J., Mayarand M., Ronco G. et al. Charter 10: New dimensions in cervical cancer screening. *Vaccine* 2006; 24S3: 90—97.
54. Cuzick J., Arbyn M., Sankaranarayanan R. et al. Overview of Human Papillomavirus-based and Other Novel Options for Cervical Cancer Screening in Developed Countries. *Vaccine* 2008; 26(10): 29—42.
55. Alliance for Cervical Cancer Prevention. Preventing Cervical Cancer Worldwide. Washington, D.C. 2008.
56. Кицак В.Я. «ВПЧ-негативный» и ВПЧ-негативный рак шейки матки: триггерная роль ВПЧ высокого канцерогенного риска и альтернативных этиологических факторов. *Вестн последипл мед образования* 2009; (1): 82—83. [Kitsak V.Ya. «VPCn- negatивnyy» i VPCn- negatивnyy rak sheyki matki: trigger'naya rol' VPCn vysokogo kantserogennogo riska i al'ternativnykh etiologicheskikh faktorov. *Vestn posledipl med obrazovaniya* 2009; (1): 82—83.]
57. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. Перевод с английского под общей редакцией канд. мед. наук С.Е. Башинского и канд. мед. наук С.Ю. Варшавского. М: Медиа Сфера 1998; 67—68. [Fletcher R., Fletcher S., Vagner E. *Klinicheskaya epidemiologiya. Osnovy dokazatel'noy meditsiny. Perevod s angliyskogo pod obshchey redaktsiey kand. med. nauk S.E. Bashchinskogo i kand. med. nauk S.Yu. Varshavskogo*. M: Media Sfera 1998; 67—68.]
58. Комарова Е.В., Минкина Г.Н., Гаврикова М.В., Фириченко С.В., Храмова О.К., Шипулина О.Ю., Куведда Д.А. Роль ВПЧ-тестирования и генотипирования в диагностике цервикальных интраэпителиальных неоплазий. Медицина критических состояний. *Акушерство и гинекология* 2010; 1: 54—61. [Komarova E.V., Minkina G.N., Gavrikova M.V., Firichenko S.V., Khramova O.K., Shipulina O.Yu., Kuevda D.A. *Rol' VPCn- testirovaniya i genotipirovaniya v diagnostike tservikal'nykh intraepitelial'nykh neoplaziy. Meditsina kriticheskikh sostoyaniy. Akusherstvo i ginekologiya* 2010; 1: 54—61.]
59. Moyer V.A. Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. 2012 June; 156 (12): 880—91.
60. Saslow D., Solomon D. et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 147—172.
61. Шипулина О.Ю. Алгоритм диагностики вируса папилломы человека. *Справочник заведующего КДЛ* 2010; (1): 3—11. [Shipulina O.Yu. *Algoritm diagnostiki virusa papillomy cheloveka. Spravochnik zaveduyushchego KDL* 2010; (1): 3—11.]
62. Schiffman M. Integration of human papillomavirus vaccination, cytology, and human papillomavirus testing. *Cancer* 2007; 111 (3): 145—53.
63. Rodriguez A.C., Schiffman M. Herrero R. et al. Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infection. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100 (7): 513—7.
64. Castle P.E., Rodríguez A.C., Burk R.D., et al. Short term persistence of human papillomavirus and risk of cervical precancer and cancer: population based cohort study. *BMJ* 2009; 339: b2569.
65. Роговская С.А., Аколова Е.С., Коган Е.А. Совершенствование лечебно-диагностических подходов к ВПЧ-инфекции гениталий. *РМЖ. Гинекология* 2011; (20): 1238—1242. [Rogovskaya S.A., Akopova E.S., Kogan E.A. *Sovershenstvovanie lechebno-diagnosticheskikh podkhodov k VPCn- infektsii genitaliy. RMZh. Ginekologiya* 2011; (20): 1238—1242.]
66. Киселев В.А., Свешников П.Г., Барановская П.М. и др. Онкомаркер Е7 вируса папилломы человека — новый маркер ранних стадий канцерогенеза. *Terra medica* 2011; (1): 39—44. [Kiselev V.A., Sveshnikov P.G., Baranovskaya P.M. i dr. *Onkomarker E7 virusa papillomy cheloveka — novyy marker rannikh stadiy kantserogeneza. Terra medica* 2011; (1): 39—44.]
67. Селиванова Е.В., Звягинцев Е.Н., Такмакова В.А. Определение белка Е7 вирусов папилломы 16/18 типов: новая ступень в профилактике развития рака шейки матки. *Вестник «Лаборатории ДНК-диагностики»* 2011; 2 (11): 16—19. [Selivanova E.V., Zvyagintsev E.N., Takmakova V.A. *Opreделение belka E7 virusov papillomy 16/18 tipov: novaya stupen' v profilaktike razvitiya raka sheyki matki. Vestnik «Laboratorii DNK-diagnostiki»* 2011; 2 (11): 16—19.]
68. Кубанов А.А. Современные методы диагностики вируса папилломы человека. *Вестн дерматол и венерол* 2005; (1): 26—35.
69. Кубанов А.А. Результаты генотипирования вируса папилломы человека при скрининговом исследовании в Московском регионе. *Вестн дерматол и венерол* 2005; (1): 51—55. [Kubanov A.A. *Rezultaty genotipirovaniya virusa papillomy cheloveka pri skriningovom issledovanii v Moskovskom regione. Vestn dermatol i venerol* 2005; (1): 51—55.]
70. Куведда Д.А., Трофимова О.Б., Большенко Н.В., Шипулина О.Ю., Шипулин Г.А. Распространенность папилломавирусной инфекции высокого канцерогенного риска и ассоциированной с вирусом папилломы человека онкогинекологической патологии среди пациенток дермато-венерологического профиля. *Инфекционные болезни* 2009; 7 (4): 28—32. [Kuevda D.A., Trofimova O.B., Bol'shenko N.V., Shipulina O.Yu., Shipulin G.A. *The incidence rate of papilloma virus infection of high cancerogenous risk and human papilloma virus-associated oncogynecological pathology among dermatovenerological patients. Infektsionnye bolezni* 2009; 7 (4): 28—32.]
71. Куведда Д.А., Шипулина О.Ю., Шипицына У.В., Савичева А.М. Тестирование на вирус папилломы человека в скрининге рака шейки матки. В: *Профилактика рака шейки матки. Руководство для врачей под редакцией Г.Т. Сухих и В.Н. Прилепской*. М: МЕДпресс-информ 2012; 64—78. [Kuevda D.A., Shipulina O.Yu., Shipitsyna U.V., Savicheva A.M. *Testirovanie na virus papillomy cheloveka v skrininge raka sheyki matki. V: Profilaktika raka sheyki matki. Rukovodstvo dlya vrachey pod redaktsiey G.T. Sukhikh i V.N. Prilepskoy*. M: MEDpress-inform 2012; 64—78.]

об авторах:

М.Р. Рахматулина — д.м.н., зам. директора по лечебной работе ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва
 В.Я. Кицак — д.м.н., профессор, зав. кафедрой вирусологии ГБОУ ДПО «РМАПО» Минздрава России, Москва
 Н.В. Большенко — врач-дерматовенеролог высшей категории, соискатель кафедры дерматовенерологии, микологии и косметологии ГБОУ ДПО «РМАПО» Минздрава России, Москва