Российский вестник акушера-гинеколога
2021, Т. 21, №5, с. 30-40
https://doi.org/10.17116/rosakush20212105130

Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist
2021, vol. 21, №5, pp. 30-40
https://doi.org/10.17116/rosakush20212105130

Значение генотипирования вируса папилломы человека в диагностике предраковых поражений шейки матки

© Н.В. ЗАРОЧЕНЦЕВА, Л.К. ДЖИДЖИХИЯ, В.Н. НАБИЕВА, М.Г. ДЖАВАХИШВИЛИ

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Минздрава Московской области, Москва, Россия

Вирус папилломы человека (ВПЧ) является основным этиологическим фактором развития предраковых изменений шейки матки. Выделяют множество генотипов ВПЧ высокого онкогенного риска. Поэтому актуальным представляется изучение роли различных типов ВПЧ в развитии интраэпителиальных поражений шейки матки низкой (LSIL) и высокой степени (HSIL) поражения.

Цель исследования. Обзор мировой литературы по оценке распространенности и спектру генотипов ВПЧ у женщин с предраком шейки матки в различных регионах и странах.

Материал и методы. В информационный материал включены данные научных статей, имеющихся в Pubmed и российской электронной библиотеке Elibrary.ru по данной теме, опубликованных за последние 20 лет.

Результаты. Проведен анализ данных, содержащихся в современной литературе о структуре распределения и распространенности различных генотипов ВПЧ высокого онкогенного риска у женщин с HSIL. Выявлено, что в зависимости от региона распространенность генотипов ВПЧ значительно различается. По данным всех отечественных и зарубежных исследований, самым частым вариантом генотипа ВПЧ при HSIL является 16-й тип. Доля ВПЧ 16-го типа среди всех генотипов высокого онкогенного риска у указанной категории женщин варьировала от 31 до 85%. Среди остальных типов ВПЧ высокого онкогенного риска в числе трех или пяти наиболее часто встречающихся генотипов оказывались ВПЧ 18, 31, 33, 52-го и 58-го типов.

Заключение. Оценка региональных особенностей распространения и спектра ВПЧ среди женщин является важным и необходимым условием для разработки эффективных программ по профилактике и лечению предраковых и раковых заболеваний шейки матки.

Ключевые слова: *вирус папилломы человека, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, плоскоклеточное интраэпителиальное поражение, рак шейки матки.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Зароченцева Н.В. — https://orcid.org/0000-0001-6155-788X
Джиджихия Л.К. — https://orcid.org/0000-0002-2853-0957
Набиева В.Н. — https://orcid.org/0000-0003-0653-3732
Джавахишвили М.Г. — https://orcid.org/0000-0002-23852850
Автор, ответственный за переписку: Зароченцева Н.В. — e-mail: ninazar11@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К., Набиева В.Н., Джавахишвили М.Г. Значение генотипирования вируса папилломы человека в диагностике предраковых поражений шейки матки. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2021;21(5):30–40. https://doi.org/10.17116/rosakush20212105130

The value of human papillomavirus genotyping in the diagnosis of precancerous cervix lesions

© N.V. ZAROCHENTSEVA, L.K. DZHIDZHIKHIYA, V.N. NABIEVA, M.G. JAVAKHISHVILI

Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

Human papillomavirus (HPV) is the main etiological factor in the development of precancerous changes in the cervix. There are many HPV genotypes of high oncogenic risk. Therefore, it is relevant to study the role of various types of HPV in the development of low-grade (LSIL) and high-grade (HSIL) squamous intraepithelial lesions of the cervix.

Objective. Review of the world literature on the prevalence and spectrum of HPV genotypes in women with cervical pre-cancer in various regions and countries.

Material and methods. The material includes data from scientific articles available in Pubmed and the Russian electronic library Elibrary.ru published over the past 20 years.

Results. The analysis of the modern literature on the structure of distribution and prevalence of various HPV genotypes of high oncogenic risk in women with HSIL has been carried out. It was revealed the prevalence of HPV genotypes varies significantly depending on the region. According to all domestic and foreign studies, the most common variant of HPV genotype in HSIL is the 16th type. The proportion of HPV type 16 among all genotypes of high oncogenic risk in this women category varied from 31 to 85%. Among other types of HPV of high oncogenic risk HPV types 18, 31, 33, 52 and 58 were found.

Conclusion. Assessment of regional specifics of distribution and spectrum of HPV among women is an important and necessary data for effective programs in regards of prevention and treatment of precancerous and cancerous cervix diseases.

Keywords: *human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, squamous intraepithelial lesion, cervical cancer.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Zarochentseva N.V. — https://orcid.org/0000-0001-6155-788X
Dzhidzhikhiya L.K. — https://orcid.org/0000-0002-2853-0957
Nabieva V.N. — https://orcid.org/0000-0003-0653-3732
Javakhishvili M.G. — https://orcid.org/0000-0002-23852850
Corresponding author: Zarochentseva N.V. — e-mail: ninazar11@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Zarochentseva NV, Dzhidzhikhiya LK, Nabieva VN, Javakhishvili MG. The value of human papillomavirus genotyping in the diagnosis of precancerous cervix lesions. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist = Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2021;21(5):30–40. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/rosakush20212105130

Введение

В настоящее время имеются убедительные данные о вирусном происхождении рака шейки матки (РШМ) [1]. Одним из таких вирусов является вирус папилломы человека (ВПЧ). Известно, что ВПЧ может передаваться половым путем и выявляется в 99,7% образцов РШМ [2]. Данный вид рака занимает 4-е место среди злокачественных новообразований у женщин, а ежегодно в мире диагностируется около 570 тыс. новых случаев этого заболевания и более 311 тыс. смертельных исходов по его причине [3, 4].

В течение 12—24 мес после контакта с ВПЧ в 90% наблюдений данная инфекция исчезает или становится неактивной. Однако инфекции, вызываемые онкогенными типами ВПЧ, могут персистировать в организме человека, что увеличивает риск развития тяжелых поражений шейки матки с последующим их прогрессированием до инвазивного РШМ [5].

Основным вариантом таких предраковых поражений шейки матки является цервикальная интраэпителиальная неоплазия (Cervical Intraepithelial Neoplasia — CIN), или «плоскоклеточное интраэпителиальное поражение» (Squamous Intraepithelial Lesion — SIL). Выделяют SIL низкой и высокой степени, а также инвазивный РШМ. SIL низкой степени (LSIL) включает изменения, связанные с CIN I степени (CIN 1); SIL высокой степени (HSIL) — с CIN II и III степени (CIN2 и CIN3), а также внутриэпителиальный рак [6, 7]. CIN2 и CIN3 отнесены к HSIL, так как они могут прогрессировать до инвазивного РШМ. Установлено, что при CIN1 в 10% наблюдений происходит прогрессия только до CIN2—3, тогда как при CIN2—3 у 10% женщин развивается инвазивный РШМ через 10—20 лет [8, 9]. С учетом прямой связи между ВПЧ и предраковыми заболеваниями шейки матки актуальным представляется изучение роли различных типов ВПЧ в развитии CIN2+ или HSIL. С этой целью и проведено настоящее исследование.

Геном вируса папилломы человека

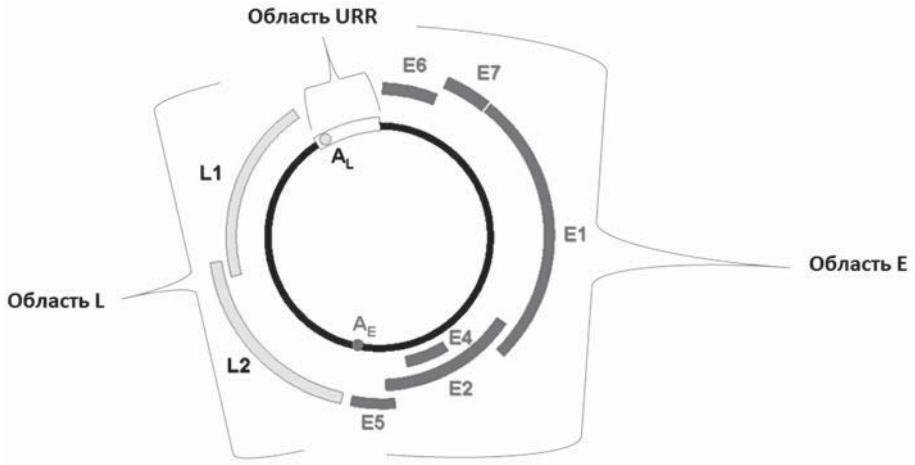
Геном папилломавируса состоит из двухцепочечной и высококонсервативной ДНК с приблизительным размером 8000 пар оснований нуклеотидов (п.о.н.), покрытой белковым капсидом, и включает три функциональные области **(см. рисунок)**: early (E), late (L) и upstream regulatory region (URR). Область E занимает 4000 п.о.н. и содержит гены, кодирующие 6 так называемых ранних (early) белков, участвующих в репликации вирусной ДНК и онкогенезе (E1, E2, E4, E5, E6, E7). Область L занимает 3000 п.о.н. и содержит гены, кодирующие «поздние» (late) структурные белки вирусного капсида (L1 и L2). Эти два кодирующих участка генома разделены некодирующей областью URR, которая регулирует экспрессию генов, репликацию ДНК и сборку вирионов. Она занимает 1000 п.о.н. [10, 11].

В настоящее время идентифицировано более 100 (по разным данным до 200) генотипов ВПЧ. В свою очередь α-ВПЧ подразделяют на 9 групп, среди которых по способности трансформирующего воздействия на клетки эпителия выделяют группы низкого (виды α1, α8, α10 и др.) и высокого (виды α5, α6, α7 и α9) канцерогенного риска (ВКР). Группы ВКР включают следующие типы: α-5 — ВПЧ 23, 51, 69 и 82-го типов; α-6 — ВПЧ 30, 53, 56 и 66-го типов; α-7 — ВПЧ 18, 39, 45, 59, 68, 70, 85 и 97-го типов; α-9 — ВПЧ 16, 31, 33, 35, 52, 58 и 67-го типов [13]. Наибольшее клиническое значение имеют 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 и 68-й генотипы ВПЧ, которые имеют ВКР и обнаруживаются примерно у 90% пациенток со злокачественными эпителиальными опухолями шейки матки. К категории потенциально ВКР относятся 53, 66, 70, 73 и 82-й типы. При этом ВПЧ 16-го и 18-го типов являются наиболее вирулентными генотипами высокого риска, вызывающими около 70% всех инвазивных видов РШМ во всем мире [9, 10, 14—16].

Ассоциация между ВПЧ-инфекцией и CIN

У пациенток с CIN различной степени тяжести в 75% наблюдений выявляется ВПЧ ВКР [17—19]. Выделяют 2 варианта течения инфекции ВПЧ: 1) транзиторное (выявление ВПЧ в течение непродолжительного периода, в среднем 3—6 мес, иногда до 1—2 лет, с последующими элиминацией вируса и отрицательными результатами исследования методом полимеразной цепной реакции); 2) персистирующее (3 раза и более выявление ВПЧ молекулярно-биологическими методами в течение свыше 18 мес при взятии материала с интервалом 3—6 мес, независимо от смены полового партнера) [20]. У женщин в возрасте от 15 до 25 лет в 80% наблюдений ВПЧ-инфекции являются транзиторными. У женщин старшего возраста цервикальная ВПЧ-инфекция ассоциируется с персистированием. Во многих исследованиях подтверждено, что именно стойкая инфекция ВПЧ онкогенного типа является основным фактором риска развития CIN, которая может варьировать от CIN до CIN3 и инвазивного РШМ [21—24].

В процессе формирования CIN в результате инфекции ВПЧ ВКР поражаются стволовые клетки, распола-



Геном ВПЧ (на примере ВПЧ 16-го типа) по M. Stanley и соавт. [12].
HPV genome (on the example of HPV type 16) according to M. Stanley et al. [12].

гающиеся не под плоским эпителием, а в переходной зоне, под цилиндрическим эпителием зоны трансформации и эндоцервикальных крипт. Вирус использует для размножения процессы плоскоклеточной метаплазии, запуская ее и в эндоцервикальных криптах [7, 25]. ВПЧ инициирует здесь пролиферацию незрелых плоскоэпителиальных клеток с последующим возможным прогрессированием в них генетических нарушений и усугублением степени повреждения. Однако инфицирование эпителиальных клеток шейки матки ВПЧ является необходимым, но недостаточным фактором для их малигнизации. Как в эписомальной, так и в интегрированной форме вирусный геном может быть функционально неактивным. Одним из таких кофакторов является наличие сопутствующей вирусной инфекции, прежде всего вируса простого герпеса 2-го серотипа [26, 27]. Наличие инфекций, передаваемых половым путем, и дисбиоза влагалища также может приводить к изменениям в физиологии клеток, именуемым онкогенезом.

Возникновение определенных морфологических и функциональных нарушений в клетках при воспалительном процессе может стимулировать картину клеточной атипии и стать этапом трансформации нормальной клетки в злокачественную. Кроме того, pH содержимого влагалища, которое зависит от *Lactobacillus* spp., влияет на процесс плоскоклеточной метаплазии [28, 29]. Эпидемиологические данные указывают на то, что наличие, по меньшей мере, одной, а возможно, и нескольких инфекций, передаваемых половым путем, в сочетании с ВПЧ ускоряет развитие CIN и является фактором риска возникновения инвазивного РШМ. Среди других факторов, усиливающих влияние инфекции ВПЧ и играющих важную роль в генезе предраковых процессов в шейке матки, можно указать нарушения содержания и баланса половых гормонов; раннее начало половой жизни; наличие большого числа половых партнеров; иммунодефицитные состояния; курение; применение комбинированных пероральных контрацептивных препаратов более 10 лет; отягощенная наследственность по онкологическим заболеваниям, особенно органов репродуктивной системы [27—29].

Роль различных типов ВПЧ в развитии LSIL

Систематическое проведение исследований в разных странах мира обусловлено поиском новых данных о роли различных типов ВПЧ в развитии поражений шейки матки и их исходах для оптимизации дальнейшей тактики ведения пациенток.

В 2012 г. в Южной Корее был выполнен анализ объединенных результатов нескольких исследований с участием 115 789 ВПЧ-положительных женщин. У 13 480 пациенток было выявлено плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени (LSIL). Доля ВПЧ-положительных женщин, у которых были обнаружены 16, 18 и 45-й типы ВПЧ, составила 25,1, 8,7 и 4,3% соответственно [30].

В течение 20 лет (с 2000 по 2019 г.) в Китае было проведено исследование, в котором проанализированы результаты обследования 5393 пациенток с CIN1. В группе CIN1 наиболее распространенными типами были 52 (20,31%), 16 (16,81%), 58 (14,44%), 18 (6,44%) и 53-го (5,76%) типов [31].

В результате анализа 23 исследований, проведенных в странах Африки, было установлено, что у 1444 женщин с LSIL наиболее распространенными генотипами являются ВПЧ 16-го (14,5%), 52-го (19,4%), 35-го (11,2%), 18-го (10%), 53-го (7,2%), 56-го (6,4%), 58-го (6,2%), 51-го (5,7%), 45-го (5,2%) и 66-го (5,1%) типов [32].

В метаанализе исследований, выполненных в большинстве стран Восточно-Средиземноморского региона ВОЗ (EMRO), обобщены все имеющиеся данные о распространенности и генотипах ВПЧ у 5990 женщин с атипией неясного генеза (ASCUS), CIN3 степени или низко- и высокодифференцированными плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями (LSIL и HSIL соответственно) и инвазивным РШМ (ICC) в странах EMRO. Общая распространенность ВПЧ составила 85,4, 71,3, 59,2 и 34,8% у женщин с ICC, CIN1—3I или HSIL, CIN1 или LSIL и ASCUS соответственно. ВПЧ 16-го типа был наиболее распространенным генотипом, за которым следовал ВПЧ 18-го типа, составляя 58 и 16,5% случаев соответственно [33].

Япония стала первой страной, которая включила полное генотипирование ВПЧ в диагностический алгоритм и мониторинг эффективности CIN. Согласно клиническим рекомендациям обязательным является выявление ВПЧ ВКР (16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 и 58-го типов) в тактике ведения пациенток с гистологически подтвержденным CIN1—2 [34]. На протяжении 5 лет, с 2012 по 2017 г. были проанализированы результаты генотипирования 5045 женщин, среди них 573 с диагнозом LSIL. ДНК ВПЧ была обнаружена в 85,5% наблюдений с CIN1. Наиболее часто встречающимися генотипами были ВПЧ 52-го (13,6%), 58-го (13,5%), 16-го (12,0%), 56-го (8,6%), 51-го (8,1%), 66-го (5,6%) и 53-го (4,4%) типов. При выявлении комбинации типов ВПЧ 16/18/31/33/35/45/52/58 риск заболевания CIN1 увеличивался на 48,7% [34].

В исследовании, проведенном в Венесуэле с участием 200 женщин с LSIL, ДНК ВПЧ обнаруживалась в 68% наблюдений. ВПЧ низкого и высокого онкогенных типов наблюдались соответственно в 66,9 и 11,8% наблюдений LSIL. ВПЧ 16-го и 18-го типов были наиболее распространенными среди венесуэльских женщин, за ними следовали 52 (10,3%), 33 (4,3%) и 45-й (6,3%) типы (распространенность ~90,1%) [35].

J. Berkhof, N. Bulkmans [36] в исследовании, проведенном с 1999 по 2002 г. с участием 21 996 женщин, определили срок и риск прогрессирования CIN1 до CIN3/C-r in situ. Он составил 18 мес; у 374 женщин в возрасте 29 лет и старше (средний возраст 36,2 года). Генотипы ВПЧ распределились следующим образом: 16 (37,0%), 31 (27,0%), 33 (22,0) и 18-го (11,0%) типов [36].

Исследователями была проанализирована группа из 1572 женщин с LSIL, с 2-летними рисками развития CIN2 или CIN3/C-r in situ. Ведущими типами ВПЧ были 16-й (39,1%), 31-й (14,8%), 33-й (14,0%) и другие типы (7,9%) [37].

В ретроспективном исследовании KPNC (Kaiser Permanente Northern California) PaP (Persistence and Progression) Cohort, проведенном Национальным институтом рака (США) в 2007—2011 г., оценивался риск прогрессирования до CIN2 или CIN3/C-r in situ у 8664 женщин с LSIL через 18 мес и 3 года. Результаты ВПЧ-теста в популяции LSIL через 3 года были следующими: ВПЧ 16-го типа — 17,9%, ВПЧ 18-го, 45-го — 7,1%, ВПЧ 31-го, 33-го, 58-го, 52-го типов — 5,7%, ВПЧ 35, 39, 68, 51, 56, 59 и 66-го типов — 2,0%. Тестирование на ВПЧ для скрининга РШМ — более чувствительный метод, чем цитологическое исследование [38]. В целом полученные результаты подтверждают эффективность первичного тестирования на ВПЧ и последующего ведения ВПЧ-позитивных женщин с использованием ВПЧ-типирования и цитологического исследования шейки матки.

Роль различных типов ВПЧ в развитии HSIL

Самый высокий риск возникновения HSIL, в том числе рецидивных форм после оперативного лечения, ассоциирован с ВПЧ 16-го и 18-го типов. Именно с ними связан и наиболее высокий канцерогенный эффект. Так, на долю ВПЧ 16-го типа приходятся 54,4% случаев РШМ и аденокарциномы шейки матки, а на ВПЧ 18-го типа — 16,5%, тогда как участие других генотипов в развитии злокачественных опухолей шейки матки было намного меньше: число наблюдений ВПЧ 58-го типа составило 5,1%, 33-го типа — 4,7%, 45 типа — 4,4%, 31-го типа — 3,6%, 52-го типа — 3,4%, 35-го типа — 1,9%, 39-го типа — 1,3%, 59-го типа — 1,3%, 51-го типа — 1,2%, 56-го типа — 0,8% и всех остальных типов суммарно — 3,5% [5].

В исследовании F. Bosch и соавт. 2008 г. [39] представлены данные по оценке наиболее распространенных типов ВПЧ при HSIL в разных странах пяти континентов на основе метаанализа опубликованных работ, который включал 6978 субъектов [40, 41]. По мировой оценке, на ВПЧ 16-го типа пришлись 45,3% всех поражений HSIL, 31-го типа — 8,6%, 33-го типа — 7,3%, 58-го типа — 7,0%, 18-го типа — 6,9%, 52-го типа — 5,1% и на остальные типы — 23,9%. ВПЧ 16-го типа оказался самым частым типом во всех континентах с вкладом в развитие HSIL от 33,3% в Океании до 51,8% в Европе. Большая вариабельность в зависимости от континента отмечена по другим позициям типов ВПЧ в рейтинге распространенности при HSIL: в Африке и Европе второе и третье место занимали ВПЧ 31-го и 33-го типов соответственно, в Латинской Америке и Карибском бассейне — ВПЧ 58-го и 18-го типов, в Северной Америке — ВПЧ 6-го и 18-го типов, в Азии — ВПЧ 58-го и 52-го типов, в Океании — ВПЧ 31-го и 18-го типов соответственно [27].

В систематическом обзоре и метаанализе по оценке генотипов ВПЧ у африканских женщин, выполненном в 2015 г. R. Ogembo и соавт. [32] и включавшем анализ 1571 образца, получено подтверждение, что ВПЧ 16-го и 18-го типов занимают лидирующие позиции при развитии HSIL. В данной работе семь наиболее частых типов расположились в следующем порядке: ВПЧ 16-го типа составлял 31,2% всех типов, 18-го типа — 13,9%, 35-го типа — 13,4%, 52-го типа — 11,8%, 58-го типа — 11,3%, 33-го типа — 10,3% и 31-го типа — 8,2%. При этом сочетание нескольких типов ВПЧ имелось в 38,5% наблюдений [32]. Необходимо добавить, что множественное поражение, т.е. наличие нескольких типов ВПЧ, было диагностировано в 73,3% наблюдений [42]. В еще одной кенийской работе, выполненной в 2020 г. среди 217 женщин в возрасте от 18 до 50 лет, изучали роль различных типов ВПЧ в развитии HSIL. В ходе данного исследования было установлено, что высокий риск развития HSIL связан с ВПЧ 16, 31, 45, 68 и 73-го типов при условии поражения вирусами нескольких типов, тогда как при поражении вирусом одного типа ни у одного из типов ВПЧ корреляцию с повышенным риском HSIL не обнаружили [43].

Отмеченные в настоящей работе и другие исследования демонстрируют существенные географические различия в распределении генотипов ВПЧ. Так, обзор литературы по анализу структуры генотипов ВПЧ среди тайских женщин показал, что при CIN2—3 наиболее распространенными типами являются ВПЧ 16-го (38,5%), 58-го (20%) и 18-го (18,5%) типов [44].

Китайское исследование, выполненное в 2019 г., посвященное оценке роли различных типов ВПЧ в развитии CIN2+ у женщин с сочетанием ВПЧ и инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), показало, что статистически значимую связь с CIN2+ имеют ВПЧ 16-го (увеличение риска развития CIN2+ в 19,04 раза) и 18-го типов (увеличение риска развития CIN2+ в 11,54 раза) [45]. На популяции китайских женщин в последнее время было проведено еще несколько крупных таких исследований, а также метаанализ полученных данных. Во всех трех исследованиях на первом и втором местах по распространенно-

сти у женщин с HSIL находились ВПЧ 16-го и 58-го типов соответственно, а на третьем месте в двух исследованиях в 2020 г. оказался ВПЧ 52-го типа [31, 46], в одном исследовании в 2017 г. — ВПЧ 33-го типа [47]. В указанных китайских работах сообщалось, что кроме отмеченных типов ВПЧ в пятерку часто встречающихся при HSIL типов входили еще ВПЧ 18, 31 и 51-го типов.

В мировой литературе представлено несколько работ по изучению закономерностей распределения генотипов ВПЧ при HSIL среди японских женщин. В ранней работе, датированной 2001 г., тремя наиболее частыми типами в порядке распространенности признаны ВПЧ 16, 18 и 31-го типов [48]. В более поздних работах (2018 и 2020 г.) три первые позиции в порядке ранговых мест занимали ВПЧ 16, 52 и 58-го типов [34, 49].

В Индонезии наиболее часто у женщин с HSIL выявляли ВПЧ 16-го типа, на второй и третьей позиции расположились ВПЧ 18-го и 67-го типов [50].

В работе по изучению распространенности генотипов среди македонских женщин, которая включала 1895 пациенток в возрасте от 18 до 73 лет, при HSIL в число трех наиболее частых типов входили ВПЧ 16, 31 и 18-го типов в указанной последовательности по занимаемой позиции [51]. Как и в этом исследовании, ВПЧ 31-го типа стал вторым по распространенности после 16-го типа среди словенской, хорватской, португальской, британской, иорданской и американской популяций женщин с HSIL. При этом в указанных странах на третьем месте оказались самые разные типы ВПЧ: в Словении — 33-й тип, в Хорватии — 51-й и 52-й типы с одинаковыми показателями, в Португалии — 41-й тип, в Великобритании и США — 18-й тип, в Иордании — 45-й тип [52—57]. У канадских женщин ВПЧ 31-го типа поделил второе и третье места с ВПЧ 18-го типа после ВПЧ 16-го типа [58].

В Литве получено следующее распределение распространенности различных типов ВПЧ у женщин с HSIL: 1-е место — 16-й тип, 2-е место — 33-й тип и 3-е место — 18-й тип [59].

В исследовании VIVIANE, проведенном в 2016 г., основанном на результатах оценки 2601 образца у 1068 женщин, были получены несколько другие соотношения между различными генотипами ВПЧ по влиянию на вероятность возникновения CIN2+. В этой работе сообщается, что при инфекциях ВПЧ любой продолжительности наиболее часто обнаруживают ВПЧ 16-го типа, далее в первую пятерку в порядке убывания входят ВПЧ 33, 31, 18 и 45-го типов [27].

Несмотря на такую большую роль перечисленных часто встречающихся типов ВПЧ, безусловно, нельзя недооценивать роль и других типов ВПЧ в развитии HSIL. Так, в исследовании M. Kocken и соавт. [60] показано, что среди всех наблюдений с рецидивом CIN2+ в течение 5 лет после лечения 30% такой патологии были обусловлены другими, менее распространенными типами ВПЧ.

В серии российский работ, которые включали от 112 до 630 женщин с HSIL, также представлены сведения о структуре распределения генотипов ВПЧ среди таких женщин в различных регионах. Во всех исследованиях наиболее частым вариантом стал ВПЧ 16-го типа, доля которого среди всех генотипов при HSIL составляла от 39,2 до 85%. Высокие позиции занимал ВПЧ 33-го типа, который практически во всех указанных работах находился либо на втором, либо на третьем месте по распространенности. Далее по распространенности следуют ВПЧ 18-го и 31-го типов, первый из них в двух исследованиях занимал вторую позицию, а второй — несколько раз третью позицию [61—67].

Безусловно, при РШМ основным типом является ВПЧ 16-го типа, за которым следует ВПЧ 18-го типа. Однако есть некоторые региональные различия по распространенности типов, которые могут повлиять на их включение в скрининг и сортировку. Несмотря на доминирование ВПЧ 16-го типа при CIN3, другие типы ВПЧ (31, 33, 52 и 58-й) более распространены, чем ВПЧ 18-го типа **(табл. 1)** [30].

Решение о том, какие типы включить в анализ генотипирования по сортировке, должно уравновешивать распространенность данного типа среди здорового населения и больных, которая измеряется абсолютным риском заболевания, связанным с генотипом. Эти моменты демонстрируют, что неизбежно возникает неоправданное направление на кольпоскопию с генотипированием. В **табл. 2** показан абсолютный риск развития CIN3 и CIN2 для генотипов в большой популяции ВПЧ-положительных женщин. Важно отметить, что ранжирование типов может различаться в зависимости от выбранной конечной точки; CIN3 обычно предпочтительнее, поскольку многие CIN2 регрессируют спонтанно.

Иммуноцитохимическое исследование биомаркеров p16INK4a и Ki67

Иммуноцитохимические методы выявления биомаркеров РШМ, ассоциированного с ВПЧ, таких как Ki-67 и p16INK4a (p16), являются очень перспективными [69, 70]. Изменения уровня данных белков ядер опухолевых клеток, участвующих в процессе деления клеток, можно использовать для прогноза прогрессирования либо регрессирования CIN2+ [71]. Определение p16 и Ki-67 проводится при выполнении биопсии шейки матки и в ходе цитологической диагностики для оценки степени поражения цервикального эпителия [72].

Ki-67 представляет собой негистонный белок, существующий в виде двух изоформ, кодируемых последовательностями ДНК 11,5 и 12,5 тыс. пар нуклеотидов, локализованными на 10-й хромосоме [73]. Оценка уровня экспрессии этого белка применяется для характеристики интенсивности клеточной пролиферации [74]. Клеточный белок p16 кодируется геном на хромосоме 9p21. Его обнаружение свидетельствует о неконтролируемой пролиферации эпителиальных клеток, связанной с активностью онкогенной матричной РНК ВПЧ E6/E7. Поскольку онкобелок E7 необходим для формирования и поддержания злокачественного фенотипа при индуцированных ВПЧ-предраковых заболеваниях и РШМ, усиленная экспрессия p16 напрямую связана с онкогенной активностью ВПЧ ВКР [75]. Определение p16 проводится как изолированно, так и при двойном окрашивании с Ki67 [76—80]. Усиленная экспрессия p16 и Ki-67 также может быть признаком наличия возбудителей ИППП, цервицита (хламидий, грибов *Candida*, трихомонад и другой условно-патогенной микрофлоры) и использоваться как критерий выраженности поражения цервикального эпителия [72, 80, 81]. Выраженность этих биомаркеров коррелирует с гистологической стадией и инфицированностью женщин ВПЧ ВКР [82].

Согласно результатам исследований F. Carozzi, A. GillioTos, M. Confortini [83], наблюдавших в течение 3 лет ВПЧ-позитивных женщин в возрасте 35—60 лет, вы-

Таблица 1. **Распространенность канцерогенных типов ВПЧ в процентном отношении к ВПЧ-положительным образцам при РШМ и CIN3 во всем мире (генотип-специфическая позитивность включает влияние множественных инфекций ВПЧ [30])**

Table 1. **Prevalence of carcinogenic HPV types as a percentage of HPV-positive specimens in cervical cancer and CIN3 worldwide (genotype-specific positivity includes the effect of multiple HPV infections [30]**

Тип ВПЧ	Инвазивный рак (*n*=5 40,679), %	CIN3 (*n*=5 11,618), %
16-й	64,7	54,5
18-й	16,5	4,9
58-й	5,5	10,8
33-й	5,1	11,0
45-й	4,3	1,7
52-й	3,7	10,9
31-й	3,5	10,7
39-й	1,5	1,5
59-й	1,3	0,8
35-й	1,2	3,1
56-й	0,9	1,5
51-й	0,8	3,5
68-й	0,6	1,1
Сочетание нескольких типов	11,9	15,8

Таблица 2. **Абсолютный риск развития CIN3 и CIN2 для генотипов и комбинаций генотипов у ВПЧ-положительных женщин из Kaiser Permanente, Северная Калифорния [68]**

Table 2. **The absolute risk of CIN3 and CIN2 development for genotypes and combinations of genotypes in HPV-positive women from Kaiser Permanente, Northern California [68]**

Тип или сочетание типов	Абсолютный риск CIN3+, %	Абсолютный риск CIN2+, %
16-й	22,5	35,6
18-й	11,7	20,7
31-й	8,5	20,7
33/58-й	8,5	18,8
45-й	6,1	11,1
52-й	5,8	16,2
51-й	2,7	8,9
39/68/35-й	2,1	8,1
59/56/66-й	1,5	5,6

явление p16 служит маркером развития CIN2+. У таких пациенток риск развития CIN3+ через 3 года составил 4,7% среди женщин с HPV+/p16+ по сравнению с 0,8% у женщин с ВПЧ+/p16-. Кроме того, у 83,7% пациенток, имевших CIN3+ при последующем наблюдении, выявлен p16+ на исходном уровне. В зависимости от ВПЧ-статуса и выявления p16 пациентки направлялись на кольпоскопию. Так, ВПЧ- и p16-позитивные женщины после кольпоскопии и в отсутствие аномальных кольпоскопических картин переводились на ежегодное наблюдение. ВПЧ-позитивные, но p16-негативные пациентки направлялись на повторный скрининг через 2—3 года [83].

В течение 3 лет, с 2015 по 2017 г. в трех исследованиях изучалась эффективность методики цитологического исследования с двойным окрашиванием как способа выбора ВПЧ-положительных женщин в когортах первичного скрининга. Было установлено, что данная методика двойного окрашивания может повысить чувствительность цитологического исследования [84—86].

Одно из самых крупных исследований (*n*=7727) было выполнено D. Gustinucci и соавт. [85]. Оно показало, что для обнаружения CIN3+ чувствительность цитологического исследования с двойным окрашиванием по сравнению с цитологическим исследованием по Папаниколау была значительно выше (74,9% против 51,9%), тогда как специфичность была сопоставимой. Направление на кольпоскопию всех женщин с ВПЧ 16/18 в сочетании с двойным окрашиванием мазка у женщин, положительных по генотипам, отличным от 16-го и 18-го, обеспечило наивысшую чувствительность для CIN3+ (86,8%).

G. Stanczuk и соавт. [87] в 2017 г. провели одно из немногих исследований, в которых сравнивалась эффективность двух стратегий выбора ВПЧ-позитивных женщин как изолированно, так и в сочетании, в самостоятельно взятых образцах вагинального содержимого. Результаты показали, что сортировка с помощью иммуноцитохимического исследования p16/ki-67 превосходит цитологический метод. ВПЧ-позитивные пациентки (16-го и 18-го типов) с отрицательными результатами p16/ki-67 могут быть освобождены от обычного скрининга, так как имеют самую низкую вероятность возникновения CIN2+ (0,6%) [87].

N. Wentzensen и соавт. [88] также высказали мнение, что двойное окрашивание может снизить потребность в «экспертной» цитологии за счет упрощения интерпретации, а также может улучшить взаимодействие и вариабельность двух биомаркеров по сравнению с традиционным цитологическим исследованием.

Накопление белка-ингибитора циклинзависимой киназы 2А (p16INK4a) в клетке связано с развитием опухоли при предраковых поражениях шейки матки. Двойное окрашивание для обнаружения биомаркеров РШМ p16INK4a и Ki-67 было предложено в качестве теста сортировки при скрининге РШМ для женщин, у которых установлен положительный тест на ДНКВПЧ. Двойное окрашивание для выявления ядерных белков опухолевых клеток p16 и Ki-67 продемонстрировало хорошую воспроизводимость, подтвердив его надежность, что является необходимой предпосылкой для его принятия в качестве сортировочного теста в программах скрининга РШМ, использующих ДНК ВПЧ в качестве первичного теста [89, 90].

Заключение

В зависимости от стран или континентов имеются широкие вариации распространенности различных типов ВПЧ высокого онкогенного риска. В основном это 13—15 генотипов ВПЧ, которые имеют высокий онкогенный потенциал. При этом безусловным лидером по распространенности является ВПЧ 16-го типа. Во всех рассмотренных отечественных и зарубежных исследованиях отмечено, что именно с данным генотипом связан максимальный риск развития HSIL. Хотя в пятерку наиболее часто встречающихся генотипов попадали почти все варианты ВПЧ высокого онкогенного риска, следует отметить, что чаще остальных на первых местах оказывались ВПЧ 18, 31, 33, 52 и 58-го типов. С учетом выявленных региональных особенностей распространения и спектра ВПЧ в женской популяции представляется необходимым предварительное проведение эпидемиологических исследований, что позволит определить преобладающие типы ВПЧ в данном регионе и станет основой для разработки обоснованных с медико-экономической точки зрения программ по профилактике и лечению предраковых и раковых заболеваний шейки матки.

Кроме того, анализ опубликованных работ показал, что риск развития предраковых изменений и, следовательно, РШМ существенно зависит от генотипов ВПЧ. Исходя из этого, вполне обоснованным и целесообразным является использование принципа генотипирования ВПЧ в скрининге на РШМ, так как включение типоспецифического ДНК-теста на ВПЧ в скрининг может идентифицировать группу риска. К примеру, в исследовании M. Khan и соавт. [91] более 13 тыс. женщин в возрасте 30 лет и старше наблюдались до 10 лет после однократного ДНК-тестирования на 13 онкогенных типов ВПЧ. В результате было выявлено, что 10-летний кумулятивный риск развития CIN3+ при положительном результате теста на ВПЧ 16-го типа составляет 17,2%, на ВПЧ 18-го типа — 13,6%. При положительном тесте на любой из остальных генотипов ВПЧ, но при отрицательном тесте на ВПЧ 16-го и 18-го типов такой 10-летний риск составил лишь 3% [91].

Что касается экспрессии маркеров Ki-67 и P16/INK4a в ткани шейки матки, то она ассоциирована со степенью тяжести CIN. Дополнительное использование иммуноцитохимического исследования с этими маркерами наряду со стандартным цитологическим исследованием позволяет выделить больных с высоким и низким риском развития тяжелых повреждений шейки матки и, как следствие, определить тактику ведения пациенток.

Знание распределения генотипов ВПЧ при цервикальной неоплазии ценно также для прогнозирования влияния современных вакцин против ВПЧ на профилактику рака и может помочь выбрать наиболее подходящие типы вакцин.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Н.В. Зароченцева

Сбор и обработка материала — Н.В. Зароченцева, Л.К. Джиджихия, В.Н. Набиева, М.Г. Джавахишвили

Написание текста — Л.К. Джиджихия, В.Н. Набиева, М.Г. Джавахишвили

Редактирование — Н.В. Зароченцева

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Participation of authors:

Concept and design of the study — N.V. Zarochentseva

Data collection and processing — N.V. Zarochentseva, L.K. Dzhidzhikhiya, V.N. Nabieva, M.G. Dzhavakhishvili

Text writing — L.K. Dzhidzhikhiya, V.N. Nabieva, M.G. Dzhavakhishvili

Editing — N.V. Zarochentseva

Authors declare lack of the conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. McLaughlin-Drubin ME, Munger K. Viruses associated with human cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2008;1782:3:127-150. https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2007.12.005
2. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Muñoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999;189:1:12-19.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:6:394-424. https://doi.org/10.3322/caac.21492
4. Okunade KS. Human papillomavirus and cervical cancer. *J Obstet Gynaecol*. 2020;40:5:602-608. https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1634030
5. Asiaf A, Ahmad ST, Mohammad SO, Zargar MA. Review of the current knowledge on the epidemiology, pathogenesis, and prevention of human papillomavirus infection. *Eur J Cancer Prev*. 2014;23:3:206-224. https://doi.org/10.1097/CEJ.0b013e328364f273
6. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, Raab S, Sherman M, Wilbur D, Wright T Jr, Young N. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*. 2002;287:16:2114-2119. https://doi.org/10.1001/jama.287.16.2114
7. Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии: современный взгляд на проблему и пути решения. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2016;4:92-101.

Zarochentseva NV, Dzhidzhikhiya LK. Cervical intraepithelial neoplasias: a modern perspective on the problem and solutions. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2016;4:92-101. (In Russ.).

8. Santesso N, Mustafa RA, Wiercioch W, Kehar R, Gandhi S, Chen Y, Cheung A, Hopkins J, Khatib R, Ma B, Mustafa AA, Lloyd N, Wu D, Broutet N, Schünemann HJ. Systematic reviews and meta-analyses of benefits and harms of cryotherapy, LEEP, and cold knife conization to treat cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016;132:3:266-271. https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.07.026
9. Celewicz A, Celewicz M, Michalczyk M, Rzepka R. Perspectives in HPV Secondary Screening and Personalized Therapy Basing on Our Understanding of HPV-Related Carcinogenesis Pathways. *Mediators Inflamm*. 2020;2020:2607594. https://doi.org/10.1155/2020/2607594
10. Нарвская О.В. Вирус папилломы человека. Эпидемиология, лабораторная диагностика и профилактика папилломавирусной инфекции. *Инфекция и иммунитет*. 2011;1:1:15-22.
Narvskaya OV. Human papillomavirus. Epidemiology, laboratory diagnostics and prevention of papillomavirus infection. *Infektsiya i immunitet*. 2011;1:1:15-22. (In Russ.).
11. Jing Y, Wang T, Chen Z, Ding X, Xu J, Mu X, Cao M, Chen H. Phylogeny and polymorphism in the long control regions E6, E7, and L1 of HPV Type 56 in women from southwest China. *Mol Med Rep*. 2018;17:5:7131-7141. https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8743
12. Stanley MA, Pett MR, Coleman N. HPV: from infection to cancer. *Biochem Soc Trans*. 2007;35(Pt 6):1456-1460. https://doi.org/10.1042/BST0351456
13. Burk RD, Harari A, Chen Z. Human papillomavirus genome variants. *Virology*. 2013;445:1-2:232-243. https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.07.018
14. Chan CK, Aimagambetova G, Ukybassova T, Kongrtay K, Azizan A. Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer: Epidemiology, Screening, and Vaccination-Review of Current Perspectives. *J Oncol*. 2019;2019:3257939. https://doi.org/10.1155/2019/3257939
15. Egli-Gany D, Spaar Zographos A, Diebold J, Masserey Spicher V, Frey Tirri B, Heusser R, Dillner J, Petignat P, Sahli R, Low N. Human papillomavirus genotype distribution and socio-behavioural characteristics in women with cervical pre-cancer and cancer at the start of a human papillomavirus vaccination programme: the CIN3+ plus study. *BMC Cancer*. 2019;19:1:111. https://doi.org/10.1186/s12885-018-5248-y
16. Maver PJ, Poljak M. Progress in prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccination in 2016: A literature review. *Vaccine*. 2018;36:36:5416-5423. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.07.113
17. Сухих Г.Т., Прилепская В.Н. Профилактика рака шейки матки: руководство для врачей. М.: МЕДпресс-инфо; 2012.
Sukhikh GT, Prilepskaya VN. Prevention of cervical cancer: a guide for doctors. M.: MEDpress-info; 2012. (In Russ.).
18. Зароченцева Н.В., Трушина О.И., Новикова Е.Г., Баранов И.И., Лопухов П.Д., Ровинская О.В. Вакцинация против ВПЧ: теоретические аспекты и практические результаты профилактики рака шейки матки. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019;18:6:98-108.
Zarochentseva NV, Trushina OI, Novikova EG, Baranov II, Lopukhov PD, Rovinskaya OV. Vaccination against HPV: theoretical aspects and practical results of prevention of cervical cancer. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*. 2019;18:6:98-108. (In Russ.).
19. de Sanjosé S, Serrano B, Tous S, Alejo M, Lloveras B, Quirós B, Clavero O, Vidal A, Ferrándiz-Pulido C, Pavón MÁ, Holzinger D, Halec G, Tommasino M, Quint W, Pawlita M, Muñoz N, Bosch FX, Alemany L. Burden of Human Papillomavirus (HPV)-Related Cancers Attributable to HPVs 6/11/16/18/31/33/45/52 and 58. *JNCI Cancer Spectr*. 2019;2(4):pky045. https://doi.org/10.1093/jncics/pky045
20. Paesi S, Correa L, Tregnago MC, Mandelli J, Roesch-Ely M. Human papillomavirus among women with atypical squamous cells of undetermined significance in southern Brazil. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015;128:1:23-26. https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2014.07.027
21. Зароченцева Н.В., Белая Ю.М., Самсыгина Г.А., Щербакова М.Ю., Выжлова Е.Н., Малиновская В.В. Папилломавирусная инфекция и ВПЧ-ассоциированные заболевания. *Лечащий врач*. 2017;4:56.
Zarochentseva NV, Belaya YuM, Samsygina GA, Shcherbakova MYu, Vyzhlova EN, Malinovskaya VV. Papillomavirus infection and HPV-associated diseases. *Lechashchii vrach*. 2017;4:56. (In Russ.).
22. Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. *Gynecol Oncol*. 2010;117:2(suppl):5-10. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.01.024
23. Skinner SR, Wheeler CM, Romanowski B, Castellsagué X, Lazcano-Ponce E, Del Rosario-Raymundo MR, Vallejos C, Minkina G, Pereira Da Silva D, McNeil S, Prilepskaya V, Gogotadze I, Money D, Garland SM, Romanenko V, Harper DM, Levin MJ, Chatterjee A, Geeraerts B, Struyf F, Dubin G, Bozonnat MC, Rosillon D, Baril L. Progression of HPV infection to detectable cervical lesions or clearance in adult women: Analysis of the control arm of the VIVIANE study. *Int J Cancer*. 2016;138:10:2428-2438. https://doi.org/10.1002/ijc.29971
24. Mirabello L, Clarke MA, Nelson CW, Dean M, Wentzensen N, Yeager M, Cullen M, Boland JF; NCI HPV Workshop, Schiffman M, Burk RD. The Intersection of HPV Epidemiology, Genomics and Mechanistic Studies of HPV-Mediated Carcinogenesis. *Viruses*. 2018;10:2:80. https://doi.org/10.3390/v10020080
25. Carter JR, Ding Z, Rose BR. HPV infection and cervical disease: a review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2011;51:2:103-108. https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2010.01269.x
26. Шешукова Н.А., Макаров И.О., Чулкова Е.А., Аверченко Р.Р., Чулкова О.В. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии: вопросы патогенеза и диагностики (обзор литературы). *Гинекология*. 2014;16:1:77-80.
Sheshukova NA, Makarov IO, Chulkova EA, Averchenko RR, Chulkova OV. Cervical intraepithelial neoplasia: issues of pathogenesis and diagnosis (literature review). *Ginekologiya*. 2014;16:1:77-80. (In Russ.).
27. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
Rogovskaya SI. Papillomavirus infection in women and pathology of the cervix. M.: GEOTAR-Media; 2014. (In Russ.).
28. Давыдов А.И., Пашков В.М., Оруджова Э.А. Лечение и профилактика патологии шейки матки, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2015;14:2:44-52.
Davydov AI, Pashkov VM, Orudzhova EA. Treatment and prevention of cervical pathology associated with papillomavirus infection. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2015;14:2:44-52. (In Russ.).
29. Hamontri S, Israngura N, Rochanawutanon M, Bullangpoti S, Tangtrakul S. Predictive factors for residual disease in the uterine cervix after large loop excision of the transformation zone in patients with cervical intraepithelial neoplasia III. *J Med Assoc Thai*. 2010;93(suppl 2):74-80.
30. Guan P, Howell-Jones R, Li N, Bruni L, de Sanjosé S, Franceschi S, Clifford GM. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-pos-

itive women: A meta-analysis from cervical infection to cancer. *Int J Cancer.* 2012;131:10:2349-2359.

31. Zhang J, Cheng K, Wang Z. Prevalence and distribution of human papillomavirus genotypes in cervical intraepithelial neoplasia in China: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet Dec*. 2020;302:6:1329-1337. https://doi.org/10.1007/s00404-020-05787-w
32. Ogembo RK, Gona PN, Seymour AJ, Park HS, Bain PA, Maranda L, Ogembo JG. Prevalence of human papillomavirus genotypes among African women with normal cervical cytology and neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10:4:e0122488. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122488
33. Zabihollah Shoja Mohammad Farahmand Neda Hosseini Somayeh Jalilvand. A Meta-Analysis on Human Papillomavirus Type Distribution among Women with Cervical Neoplasia in the WHO Eastern Mediterranean Region Intervirology. 2019;62:3-4:101-111.
34. Onuki M, Matsumoto K, Iwata T, Yamamoto K, Aoki Y, Maenohara S, Tsuda N, Kamiura S, Takehara K, Horie K, Tasaka N, Yahata H, Takei Y, Aoki Y, Kato H, Motohara T, Nakamura K, Ishikawa M, Kato T, Yoshida H, Matsumura N, Nakai H, Shigeta S, Takahashi F, Noda K, Yaegashi N, Yoshikawa H. Human papillomavirus genotype contribution to cervical cancer and precancer: Implications for screening and vaccination in Japan. *Cancer Sci*. 2020;111:7:2546-2557. https://doi.org/10.1111/cas.14445
35. Correnti M, Medina F, Cavazza ME, Rennola A, Avila M, Fernándes A. Human papillomavirus (HPV) type distribution in cervical carcinoma, low-grade, and high-grade squamous intraepithelial lesions in Venezuelan women. *Gynecol Oncol*. 2011;121:3:527-531.
36. Berkhof J, Bulkmans NW, Bleeker MC, Bulk S, Snijders PJ, Voorhorst FJ, Meijer CJ. Human papillomavirus type-specific 18-month risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women with a normal or borderline/mildly dyskaryotic smear. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15:1268-1273.
37. Wheeler CM, Hunt WC, Schiffman M, Castle PE. Human papillomavirus genotypes and the cumulative 2-year risk of cervical precancer. *J Infect Dis*. 2006;194:1291-1299.
38. Schiffman M, Hyun N, Raine-Bennett TR Katki H, Fetterman B, Gage JC Cheung LC, Befano B, Poitras N, Lorey T, Castle PE, Wentzensen N. A cohort study of cervical screening using partial HPV typing and cytology triage. *Int J Cancer*. 2016;139:2606-2615.
39. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Giuliano AR, de Sanjose S, Bruni L, Tortolero-Luna G, Kjaer SK, Muñoz N. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine*. 2008;26(suppl 10):K1-16. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.05.064
40. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer*. 2007;121:3:621-632. https://doi.org/10.1002/ijc.22527
41. Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2003;89:1:101-105. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601024
42. Menon S, Luchters S, Rossi R, Callens S, Kishor M, Bogers J, Vanden Broeck D. Human papilloma virus correlates of high-grade cervical dysplasia in HIV-infected women in Mombasa, Kenya: a cross-sectional analysis. *Virol J*. 2018;15:1:54. https://doi.org/10.1186/s12985-018-0961-3
43. Omire A, Budambula NLM, Kirumbi L, Langat H, Kerosi D, Ochieng W, Lwembe R. Cervical Dysplasia, Infection, and Phylogeny of Human Papillomavirus in HIV-Infected and HIV-Uninfected Women at a Reproductive Health Clinic in Nairobi, Kenya. *Biomed Res Int*. 2020;2020:4945608. https://doi.org/10.1155/2020/4945608
44. Kietpeerakool C, Kleebkaow P, Srisomboon J. Human Papillomavirus Genotype Distribution among Thai Women with High-Grade Cervical Intraepithelial Lesions and Invasive Cervical Cancer: a Literature Review. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16:13:5153-5158. https://doi.org/10.7314/apjcp.2015.16.13.5153
45. Wang Q, Ma X, Zhang X, Ong JJ, Jing J, Zhang L, Wang LH. Human papillomavirus infection and associated factors for cervical intraepithelial neoplasia in women living with HIV in China: a cross-sectional study. *Sex Transm Infect*. 2019;95:2:140-144. https://doi.org/10.1136/sextrans-2018-053636
46. Liu Y, Ang Q, Wu H, Xu J, Chen D, Zhao H, Liu H, Guo X, Gu Y, Qiu H. Prevalence of human papillomavirus genotypes and precancerous cervical lesions in a screening population in Beijing, China: analysis of results from China's top 3 hospital, 2009—2019. *Virol J*. 2020;17:1:104. https://doi.org/10.1186/s12985-020-01383-1
47. Zhao XL, Hu SY, Zhang Q, Dong L, Feng RM, Han R, Zhao FH. High-risk human papillomavirus genotype distribution and attribution to cervical cancer and precancerous lesions in a rural Chinese population. *J Gynecol Oncol*. 2017;28:4:e30. https://doi.org/10.3802/jgo.2017.28.e30
48. Sasagawa T, Basha W, Yamazaki H, Inoue M. High-risk and multiple human papillomavirus infections associated with cervical abnormalities in Japanese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10:1:45-52. PMID: 11205488.
49. Sakamoto J, Kamiura S, Okayama K, Okodo M, Shibata T, Osaka Y, Fujita S, Takata E, Takagi H, Takakura M, Sasagawa T. Single type infection of human papillomavirus as a cause for high-grade cervical intraepithelial neoplasia and invasive cancer in Japan. *Papillomavirus Res.* 2018;6:46-51. https://doi.org/10.1016/j.pvr.2018.10.001
50. Mastutik G, Alia R, Rahniayu A, Rahaju AS, Kurniasari N, Putra ST. Genotyping of human pappilomavirus in cervical precancerous lesion and squamous cell carcinoma at Dr. Soetomo Hospital, Surabaya, Indonesia. *Afr J Infect Dis*. 2018;12:1(suppl):7-12.
51. Aleksioska-Papestiev I, Chibisheva V, Micevska M, Dimitrov G. Prevalence of Specific Types of Human Papiloma Virus in Cervical Intraepithelial Lesions and Cervical Cancer in Macedonian Women. *Med Arch*. 2018;72:1:26-30. https://doi.org/10.5455/medarh.2018.72.26-30
52. Kovanda A, Juvan U, Sterbenc A, Kocjan BJ, Seme K, Jancar N, Vrtacnik-Bokal E, Poljak M. Pre-vaccination distribution of human papillomavirus (HPV) genotypes in women with cervical intraepithelial neoplasia grade 3 (CIN 3) lesions in Slovenia. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2009;18:2:47-52.
53. Roksandić-Krizan I, Bosnjak Z, Perić M, Durkin I, Atalić VZ, Vuković D. Distribution of genital human papillomavirus (HPV) genotypes in Croatian women with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) — a pilot study. *Coll Antropol*. 2013;37:4:1179-1183.
54. Pista A, de Oliveira CF, Lopes C, Cunha MJ; CLEOPATRE Portugal Study Groupa. Human papillomavirus type distribution in cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3 and cervical cancer in Portugal: a CLEOPATRE II Study. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23:3:500-506. https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e318280f26e
55. Cuzick J, Beverley E, Ho L, Terry G, Sapper H, Mielzynska I, Lorincz A, Chan WK, Krausz T, Soutter P. HPV testing in primary screening of older women. *Br J Cancer*. 1999;81:3:554-558. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690730

56. Obeidat B, Matalka I, Mohtaseb A, Jaradat S, Hayajneh W, Khasawneh R, Haddad H, Obeidat F. Prevalence and distribution of high-risk human papillomavirus genotypes in cervical carcinoma, low-grade, and high-grade squamous intraepithelial lesions in Jordanian women. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2013;34:3:257-260.

57. Insinga RP, Liaw KL, Johnson LG, Madeleine MM. A systematic review of the prevalence and attribution of human papillomavirus types among cervical, vaginal, and vulvar precancers and cancers in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17:7:1611-1622.
https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-07-2922

58. Coutlée F, Ratnam S, Ramanakumar AV, Insinga RR, Bentley J, Escott N, Ghatage P, Koushik A, Ferenczy A, Franco EL. Distribution of human papillomavirus genotypes in cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer in Canada. *J Med Virol*. 2011;83:6:1034-1041.
https://doi.org/10.1002/jmv.22081

59. Gudleviciene Z, Sepetiene A, Didziapetriene J, Valuckas KP, Smailyte G, Drasutiene G, Nadisauskiene RJ. Prevalence of human papillomavirus types in cervical intraepithelial lesions. *Medicina (Kaunas)*. 2010;46:9:616-623. Lithuanian.

60. Kocken M, Uijterwaal MH, de Vries AL, Berkhof J, Ket JC, Helmerhorst TJ, Meijer CJ. High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2012;125:2:500-507.
https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.01.015

61. Долгушина В.Ф., Абрамовских О.С. Распространенность различных генотипов вируса папилломы человека при патологии шейки матки. *Акушерство и гинекология*. 2011;4:69-74.
Dolgushina VF, Abramovskikh OS. The prevalence of various genotypes of the human papillomavirus in cervical pathology. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2011;4:69-74. (In Russ.).

62. Киселева В.И., Мкртчян Л.С., Любина Л.В., Безяева Г.П., Панарина Л.В., Замулаева И.А., Крикунова Л.И. Этиологическая структура цервикальных интраэпителиальных неоплазий и инвазивного рака шейки матки пациентов медицинского центра г. Обнинска Калужской области. Молекулярная диагностика 2017. Сборник трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Под ред. Покровского В.И. Т. 1. Тамбов: ООО фирма «Юлис»; 2017.
Kiseleva VI, Mkrtchyan LS, Lyubina LV, Bezyaeva GP, Panarina LV, Zamulaeva IA, Krikunova LI. Etiological structure of cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer in patients of the medical center of Obninsk, Kaluga region. Molekulyarnaya diagnostika 2017. Sbornik trudov IKh Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem. Pod red. Pokrovskogo V.I. T. 1. Tambov: OOO firma «Yulis»; 2017. (In Russ.).

63. Мкртчян Л.С., Каприн А.Д., Иванов С.А., Киселева В.И., Минакова Ю.В., Любина Л.В., Безяева Г.П., Панарина Л.В., Замулаева И.А., Крикунова Л.И. Распространенность вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска при неопластических патологиях шейки матки. *Радиация и риск*. 2018;27:3:55-64.
Mkrtchyan LS, Kaprin AD, Ivanov SA, Kiseleva VI, Minakova YuV, Lyubina LV, Bezyaeva GP, Panarina LV, Zamulaeva IA, Krikunova LI. Prevalence of human papillomavirus Prevalence of human papillomavirus of high carcinogenic risk in neoplastic pathologies of the cervix. *Radiatsiya i risk*. 2018;27:3:55-64. (In Russ.).
https://doi.org/10.21870/0131-3878-2018-27-3-55-64

64. Ибрагимова М.К., Чуруксаева О.Н., Бычков В.А., Цыганов М.М., Дерюшева И.В., Шпилева О.В., Коломиец Л.А., Литвяков Н.В. Физический статус вируса папилломы человека в прогнозе рецидивирования цервикальных интраэпителиальных неоплазий различной степени тяжести. *Сибирский онкологический журнал*. 2018;17:6:70-77.
Ibragimova MK, Churuksaeva ON, Bychkov VA, Tsyganov MM, Deryusheva IV, Shpileva OV, Kolomiets LA, Litvyakov NV. The physical status of human papillomavirus in the prognosis of recurrence of cervical intraepithelial neoplasia of varying severity. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*. 2018;17:6:70-77. (In Russ.).
https://doi.org/10.21294/1814-4861-2018-17-6-70-77

65. Андосова Л.Д., Конторщикова К.Н., Шахова К.А., Тихомирова Ю.Р., Безрукова С.Ю. Качественные и количественные характеристики папилломавирусной инфекции у женщин с воспалительными и неопластическими процессами шейки матки. *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2019;6:80-86.
Andosova LD, Kontorshchikova KN, Shakhova KA, Tikhomirova YuR, Bezrukova SYu. Qualitative and quantitative characteristics of papillomavirus infection in women with inflammatory and neoplastic processes of the cervix. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii. Elektronnoe izdanie*. 2019;6:80-86. (In Russ.).
https://doi.org/10.24411/2075-4094-2019-16471

66. Макарова Н.Н., Уразова Л.Н., Писарева Л.Ф., Иванов П.М., Мыреева С.А. Распространенность ВПЧ-инфекции у больных раком и дисплазией шейки матки в Якутии. *Якутский медицинский журнал*. 2014;2:93-95.
Makarova NN, Urazova LN, Pisareva LF, Ivanov PM, Myreeva SA. The prevalence of HPV infection in patients with cancer and cervical dysplasia in Yakutia. *Yakutskii meditsinskii zhurnal*. 2014;2:93-95. (In Russ.).

67. Бруснигина Н.Ф., Махова М.А., Черневская О.М., Колесникова Е.А., Орлова К.А., Барышева Н.Н., Никифорова Е.С., Сметанина С.В. Частота выявления вируса папилломы человека, ассоциированного с онкопатологией шейки матки, у женщин г. Нижнего Новгорода. *Здоровье населения и среда обитания*. 2020;3:44-47.
Brusnigina NF, Makhova MA, Chernevskaya OM, Kolesnikova EA, Orlova KA, Barysheva NN, Nikiforova ES, Smetanina SV. The frequency of detection of human papillomavirus associated with cervical oncopathology in women of Nizhny Novgorod. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2020;3:44-47. (In Russ.).

68. Cuschieri K, Ronco G, Lorincz A, Smith L, Ogilvie G, Mirabello L, Carozzi F, Cubie H, Wentzensen N, Snijders P, Arbyn M, Monsonego J, Franceschi S. Eurogin roadmap 2017: Triage strategies for the management of HPV-positive women in cervical screening programs. *Int J Cancer*. 2018;143:4:735-745. Epub 2018.
https://doi.org/10.1002/ijc.31261

69. Gasparini G, Bevilacqua P, Pozza F, Meli S, Boracchi P, Marubini E, Sainsbury JR. Value of epidermal growth factor receptor status compared with growth fraction and other factors for prognosis in early breast cancer. *Br J Cancer*. 2008; 66:970-976.

70. Jonat W, Arnold N. Is the Ki-67 labelling index ready for clinical use? *Ann Oncol*. 2011;22:500-502.

71. Kruger K, Stefansson I.M., Collett K. Arnes JB, Aas T, Akslen LA. Microvessel proliferation by co-expression of endothelial nestin and Ki-67 is associated with a basallike phenotype and aggressive features in breast cancer. *Breast*. 2013;22:282-288.

72. Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, Gillio-Tos A, De Marco L, Giorgi-Rossi P, Pontenani G, Rosso S, Sani C, Sintoni C, Segnan N, Zorzi M, Cuzick J, Rizzolo R, Ronco G. Use of p16-INK4A overexpression to increase the specificity of human papillomavirus testing: a nested substudy of the NTCC randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2008;9:937-945.

73. Duchrow M, Schluter C, Key G, Kubbutat MH, Wohlenberg C, Flad HD, Gerdes J. Cell prolifer- ation-associated nuclear antigen defined by antibody Ki-67: a new kind of cell cycle-maintaining proteins. *Arch Immunol Ther Exp. (Warsz.)*. 1995;43:117-121.

74. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: From the known and the unknown. *J Cell Physiol*. 2000;182:311-322.

75. von Knebel Doeberitz M, Rittmuller C, zur Hausen H, Durst M. Inhibition of tumorigenicity of cervical cancer cells in nude mice by HPV E6-E7 anti-sense RNA. *Int J Cancer*. 1992;51:831-834.

76. Von Knebel Doeberitz M. New markers for cervi- cal dysplasia to visualise the genomic chaos cre- ated by aberrant oncogenic papillomavirus infections. *Eur J Cancer*. 2002;38:2229-2242.

77. Tsoumpou I, Arbyn M, Kyrgiou M, Wentzensen N, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Malamou-Mitsi V, Paraskevaidis E. p16INK4a immunostaining in cytological and histological specimens from the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2009;35:210-220.

78. Bergeron C, Ikenberg H, Sideri M, Denton K, Bogers J, Schmidt D, Alameda F, Keller T, Rehm S, Ridder R; PALMS Study Group. Prospective evaluation of p16/Ki-67 dual-stained cytology for managing women with abnormal Papanicolaou cytology: PALMS study results. *Cancer Cytopathol*. 2015;123:373-381.

79. Kruse A-J, Baak JPA, Helliesen T, Kruse AJ, Baak JP, Helliesen T, Kjellevold KH, Bol MG, Janssen EA. Evaluation of MIB-1-positive cell clusters as a diagnostic marker for cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol*. 2002;26:1501-1507.

80. Tornesello ML, Buonaguro L, Giorgi Rossi P, Buonaguro FM. Viral and cellular biomarkers in the diagnosis of cervical Intraepithelial neoplasia and cancer. *Biomed Res Int*. 2013;2013. Article ID 519619.

81. Zappacosta R, Colasante A, Viola P, D'Antuono T, Lattanzio G, Capanna S, Gatta DM, Rosini S. Chromogenic in situ hybridization and p16/Ki67 dual staining on formalin-fixed paraffin-embedded cervical specimens: correlation with HPV-DNA test, E6/E7 mRNA test, and potential clinical apllications. *Biomed Res Int*. 2013;2013. Article ID 453606.

82. Kaplan KJ, Dainty LA, Dolinsky B, Rose GS, Carlson J, McHale M, Elkas JC. Prognosis and recurrence risk for patients with cervical squamous intraepithelial lesions diagnosed during pregnancy. *Cancer*. 2004;102:228-232.

83. Carozzi F, Gillio-Tos A, Confortini M, Del Mistro A, Sani C, De Marco L, Girlando S, Rosso S, Naldoni C, Palma PD, Zorzi M, Giorgi-Rossi P, Segnan N, Cuzick J, Ronco G, NTCC working group. Risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia during follow-up in HPV-positive women according to baseline p16- 65. INK4A results: a prospective analysis of a nested substudy of the NTCC randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:168-176.

84. Wentzensen N, Fetterman B, Castle PE, Schiffman M, Wood SN, Stiemerling E, Tokugawa D, Bodelon C, Poitras N, Lorey T, Kinney W. p16/Ki-67 dual stain cytology for detection of cervical precancer in HPV-positive women. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107:djv257.

85. Gustinucci D, Rossi PG, Cesarini E, Broccolini M, Bulletti S, Carlani A, D'angelo V, D'amico MR, Di Dato E, Galeazzi P, Malaspina M, Martinelli N, Spita N, Tintori B, Giaimo MD, Passamonti B. Use of cytology, E6/E7 mRNA, and p16 ^{INK4a} —Ki-67 to define the management of human papillomavirus (HPV) — positive women in cervical cancer screening. *Am J Clin Pathol*. 2016;145:35-45.

86. Wright TC, Jr, Behrens CM, Ranger-Moore J, Rehm S, Sharma A, Stoler MH, Ridder R. Triaging HPV-positive women with p16/Ki-67 dual-stained cytology: results from a sub-study nested into the ATHENA trial. *Gynecol Oncol*. 2017;144:51-56.

87. Stanczuk GA, Baxter GJ, Currie H, Forson W, Lawrence JR, Cuschieri K, Wilson A, Patterson L, Govan L, Black J, Palmer T, Arbyn M. Defining optimal triage strategies for hrHPV screen- positive women-an evaluation of HPV 16/18 genotyping, cytology, and p16/Ki-67 cytoimmunochemistry. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevent*. 2017;26:1629-1635.

88. Wentzensen N, Fetterman B, Tokugawa D, Schiffman M, Castle PE, Wood SN, Stiemerling E, Poitras N, Lorey T, Kinney W. Interobserver reproducibility and accuracy of p16/Ki-67 dual-stain cytology in cervical cancer screening. *Cancer Cytopathol*. 2014;122:914-920.

89. Benevolo M, Allia E, Gustinucci D, Rollo F, Bulletti S, Cesarini E, Passamonti B, Giovagnoli MR, Carico E, Carozzi FM, Mongia A, Fantacci G, Confortini M, Rubino T, Fodero C, Prandi S, Marchi N, Farruggio A, Coccia A, Macrì L, Ghiringhello B, Ronco G, Bragantini E, Polla E, Maccallini V, Negri G, Giorgi Rossi P; New Technologies for Cervical Cancer Screening 2 (NTCC2) Working Group. Interobserver reproducibility of cytologic p16INK4a/Ki-67 dual immunostaining in human papillomavirus-positive women. *Cancer*. 2017;125:212-220.

90. Murphy N, Heffron CC, King B, Ganuguapati UG, Ring M, McGuinness E, Sheils O, O'Leary JJ. p16INK4A positivity in benign, premalignant and malignant cervical glandular lesions: a potential diagnostic problem. *Virchows Arch*. 2004;445:610-615.

91. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, Rush BB, Glass AG, Schiffman M. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:14:1072-1079. https://doi.org/10.1093/jnci/dji187

Поступила 10.02.2021

Received 10.02.2021

Принята к печати 04.03.2021

Accepted 04.03.2021