Папилломавирусная инфекция: новые взгляды на диагностику и лечение (обзор литературы)

Н.В.Бестаева, Н.М.Назарова, В.Н.Прилепская, Д.Ю.Трофимов, О.В.Бурменская, Л.А.Суламанидзе
ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава РФ, Москва

Резюме
В представленном обзоре проанализированы данные эпидемиологических исследований распространенности разных типов вируса папилломы человека (ВПЧ) по азиатским и европейским регионам и их взаимосвязь с развитием цервикальной интраэпителиальной неоплазии и рака шейки матки. Представлены данные литературы о малоизученных высокоонкогенных типах ВПЧ 52 и 58. Рассмотрены вопросы опасности персистенции ВПЧ в зависимости от типа ВПЧ, длительности персистенции, возраста женщины как наиболее важных факторов прогрессии предрака и рака шейки матки.
Ключевые слова: *вирус папилломы человека, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, рак шейки матки.*

Human papillomavirus infection – new perspectives on diagnosis and treatment (review)

N.V.Bestaeva, N.M.Nazarova, V.N.Prilepskaya, D.Yu.Trofimov, O.V.Burmenskaya, L.A.Sulamanidze

Summary
In the present review analyzed data from epidemiological studies of the prevalence of different types of human papillomavirus (HPV) on the Asian and European regions and their relationship with the development of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. The data of the literature on the little-known high-risk HPV types of HPV 52 and 58. Questions of risk of a persistention HPV, depending on the type of HPV, duration of a persistention, age of the woman, as the most important factor in the progression of pre-cancer and cervical cancer are considered.
Key words: *human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, cervical cancer.*

Сведения об авторах
Бестаева Нонна Владиславовна – аспирант ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова. E-mail: nonnabestaeva@mail.ru
Назарова Нисо Мирзоевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова. E-mail: grab2@yandex.ru
Прилепская Вера Николаевна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова. E-mail: VPrilepskaya@mail.ru
Трофимов Дмитрий Юрьевич – д-р биол. наук, зав. лаб. молекулярно-генетических методов исследования ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова
Бурменская Ольга Владимировна – науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических методов исследования ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова. E-mail: o_bourmenskaya@oparina4.ru
Суламанидзе Лика Автандиловна – аспирант ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова. E-mail: lika.sulamanidze@gmail.com

Несмотря на современные методы диагностики и лечения предраковых заболеваний шейки матки, ежегодно в мире регистрируются 470 тыс. новых случаев рака шейки матки (РШМ), из которых 233 тыс. заканчиваются смертельным исходом. Вместе с тем более 15% случаев РШМ диагностируется в возрасте от 20 до 34 лет, что обосновывает необходимость поиска новых скрининговых методов исследования для раннего выявления цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) и РШМ в этой возрастной группе [1]. Так, заболевания шейки матки, ассоциированные с вирусом папилломы человека (ВПЧ), встречаются у 50–80% населения и в 99,7% случаев подтвержденного РШМ.

В настоящее время известно около 120 типов ВПЧ, примерно 40 из них вызывают заболевания половых органов [2–5]. По данным европейского отделения Международного общества по изучению инфекции в акушерстве и гинекологии (I-IDSOG-Europe), ВПЧ подразделяются на следующие группы онкологического риска: высокого (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 46, 51–53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82-й типы) и низкого (6, 11, 40, 42–44, 54, 61, 70, 72, 81-й типы) [6].

Все генитальные серотипы ВПЧ отнесены к подгруппе А, которая, согласно филогенетической классификации, подразделена на основе различий последовательностей генов Е6, Е7, L1 на 7 филогенетических групп генитальных ВПЧ: А5, А6, А7, А8, А9, А10, А11 (45 серотипов). Группа А9 включает 16, 31, 33, 35, 52, 58, 67-й типы; А7 – 18, 39, 45, 59, 68, 70-й типы и с 85-го типа и далее; А5 – 26, 51, 69, 82-й типы; А6 – 30, 53, 56, 66-й типы; А11 – 34, 73-й типы. Разделение по группам важно для динамического наблюдения за вирусной инфекцией и более точного прогнозирования ее развития, так как разные типы ВПЧ обладают разным онкогенным потенциалом, а также способностью к персистенции [7, 8].

Согласно данным литературы спектр генотипов ВПЧ варьирует в разных регионах, условно выделяя европейские (16, 18, 31, 33, 45-й и т.д.) и азиатские типы ВПЧ (52, 58, 59, 65-й и др.). ВПЧ 52 и 58-го типов так же, как и ВПЧ 16, 31, 33, 35-го, относятся к филогенетической группе А9 (высокоонкогенные типы) и в настоящее время представляют большой интерес.

Существуют разноречивые данные относительно распространенности типов ВПЧ по регионам и их связи с развитием предраковых заболеваний шейки матки. Так, по сведениям отечественных авторов, ВПЧ выявлен у 30,3% здорового населения Европейского региона страны [9]. При этом в Европе наиболее распространенными типами являются ВПЧ 16 (61,6%), 18 (7%), 33 (5%), 45 (3,6%), 31 (3,3%). В исследовании с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР), проведенном в Чехии, ВПЧ был обнаружен в 44% образцов, в 55% случаев присутствовал ВПЧ 16-го типа [10]. Среди жительниц Китая и Южной Бразилии с предраковыми заболеваниями шейки матки и РШМ выявлено широкое распространение ВПЧ 52 и 58-го типов, имеющих высокий онкогенный потенциал, – 23,8 и 13,8% соответственно [11]. Таким образом, ВПЧ 52 и 58-го типов также ассоциированы с РШМ. Данные, полученные P.Chan и соавт. (2002 г.), по азиатским регионам отличаются от европейских регионов: ВПЧ 16 – 33,3%, 58 – 23,8% (отмечена тенденция к увеличению 12% в 1999 г.), 18, 31, 33 – 8% [12–14].

Считается, что регионами с высоким уровнем распространенности ВПЧ 52 и 58-го типов являются: Китай, Япо-

ния, Бразилия, Западная Африка. В период с 1996 по 2007 г. часто были доклады о случаях выявления ВПЧ 52 и 58-го типов у пациенток с РШМ, по частоте уступающих лишь ВПЧ 16-го типа, а в некоторых областях Китая ВПЧ 58-го типа даже опережал ВПЧ 16 и 18-го типов [10, 11, 15, 16]. ВПЧ 58-го типа, также как и 16, 18-го типов, является одним из основных типов, ассоциированных с развитием РШМ. Именно на Азиатско-Тихоокеанский регион приходится наибольшая частота РШМ и при сохранении существующего уровня заболеваемости может возрасти до 62% к 2025 г.

В исследовании T.Ding и соавт. (2010 г.) определялась распространенность ВПЧ 52 и 58-го типов и E6/E7 при CIN. Проанализирован 2021 цервикальный образец, из которых ДНК ВПЧ 58-го (177) и 52-го типа (121) были проанализированы на вариабельность генов E6 и E7 путем прямого «секвенирования». В результате данного исследования было выявлено 29 новых вариаций ВПЧ 52 и 58-го типов. Для ВПЧ 58-го типа наличие вариантов C632T (T20I) и G760A (G63S) в E7 показало положительный тренд связи со степенью тяжести неоплазии (p<0,05, χ^2). Следовательно, варианты C632T (T20I) и G760A (G63S) в ВПЧ 58-го типа E7, вероятно, являются факторами риска, связанными с развитием РШМ, при этом наличие вариантов E6 и E7 ВПЧ 52 и 58-го типов были разными у исследуемых женщин [17].

Выявлена высокая распространенность ВПЧ 58-го типа у пациенток с предраковыми заболеваниями шейки матки в Южной Бразилии. Определялась частота и генотипирование ВПЧ методом ПЦР у женщин с наличием атипических клеток при цитологическом и/или гистологическом исследовании. Были оценены образцы шейки матки у 256 пациенток, из них 51,2% оказались ВПЧ-позитивными. Наиболее распространенными генотипами были ВПЧ 16 (34,7%) и 58 (13,8%), далее – ВПЧ 33 (9,72%), 11 (8,33%), 18 (5,55%), 53 (5,55%) и 6 (4,2%). В четырех образцах (5,55%) выявлено несколько типов ВПЧ [11].

В аналогичном исследовании определялась распространенность ВПЧ у 332 женщин Гонконга с наличием атипических клеток в цитологических мазках. Общее количество ВПЧ-позитивных женщин составило 44,3%. ВПЧ был выявлен у 18,6% женщин с воспалительными изменениями шейки матки, кондиломами – 36,4%, CIN I – 64,7%, CIN II – 37,9%, CIN III – 68,3% и карциномой шейки матки – 77,8%. Несколько типов ВПЧ были обнаружены в 31,3% случаях у женщин с нормальной цитограммой и цитограммой воспаления, 10,5% – с CIN или карциномой шейки матки. Наиболее часто определяющимися генотипами были ВПЧ 16 (33,3%), 58 (23,8%), 11, 18, 31 (8,8%) и 33 (6,8%). Редко встречающийся во всем мире ВПЧ 58-го типа оказался вторым наиболее распространенным генотипом, обнаруженным у пациенток с цервикальной карциномой. Наличие папилломавирусной инфекции (ПВИ), обусловленной ВПЧ 58-го типа, показало большую корреляцию с CIN/карциномой (95% доверительный интервал 1,22–14,35) и значительную тенденцию увеличения распространенности с увеличением степени тяжести поражения шейки матки. Таким образом, высокая распространенность ВПЧ 58-го типа у пациенток с карциномой шейки матки играет важную роль в области разработки новых методов выявления ВПЧ и вакцин [12–14].

В Мексике проводилось исследование по определению частоты и генотипов ВПЧ в биоптатах шейки матки у 200 женщин с CIN и РШМ.

Так, 186 женщин были ВПЧ-позитивными, 55,9% имели гистологический диагноз низкой степени плоскоклеточного интраэпителиального поражения (LSIL), 36% высокой степени плоскоклеточного интраэпителиального поражения (HSIL) и 8,1% инвазивного РШМ. Частота ВПЧ составила 56,4% случаев, ВПЧ 58-го типа был выявлен у 28,5%, 16 – 25,7%, 18 – 13,3%, 33 – 11,4% и 31 – 8,5%. Во всех случаях ВПЧ 58-го типа выявлялся наиболее часто [16].

В проведенном исследовании в ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова» (2013 г.) определялась роль «азиатских» типов ВПЧ в развитии предраковых заболеваний шейки матки. Обследованы 302 женщины с патологией шейки матки в возрасте от 18 до 60 лет. Методом мультиплексной ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени проведено определение 21-го типа ВПЧ. По полученным результатам женщины были разделены на 2 группы: ВПЧ/ДНК-негативные – 113 (37,4%) и ВПЧ/ДНК-позитивные – 189 (62,6%) женщин. ВПЧ 16 выявлялся в 68 (36%), ВПЧ 58 – 29 (15,3%), ВПЧ 31 – 26 (13,7%), ВПЧ 33 – 24 (12,6%), ВПЧ 52 – 19 (10%), ВПЧ 18 – 17 (9%), ВПЧ 56 – 14 (7,4%), ВПЧ 44 (55) – 13 (6,9%) случаях. Другие типы ВПЧ встречались менее чем в 4,2% случаев. В 86 (45,5%) образцах выявлено несколько типов ВПЧ. При цитологическом исследовании 189 ВПЧ-позитивных женщин было выявлено поражение эпителия разной степени тяжести: LSIL (18%), HSIL (28%), РШМ (5,8%). При ВПЧ-носительстве «азиатские» типы встречались у 15% женщин, LSIL – 29,4%, HSIL – 32%, РШМ – 9,1%, плоская кондилома шейки матки – 22,2%.

С чем это связано? Возможно, с тем, что чаще проводится определение 4 типов ВПЧ (16, 18, 6, 11), к которым имеются вакцины. Кроме того, использующиеся ранее методы гибридизации и ПЦР, которые позволяют определить в биоматериале пациента ВПЧ и его принадлежность к группам высокого или низкого онкогенного риска без генотипирования, на сегодняшний день оказались недостаточно информативными.

В ряде исследований предложено использовать вирусную нагрузку в качестве маркера, с помощью которого можно определить клинически значимую концентрацию вируса. На основании проведенных отечественных и зарубежных исследований были определены пороговые значения концентрации ВПЧ в образце: 3 логарифма (или 103) геномов ВПЧ на 100 тыс. клеток человека – порог клинической значимости, 5 логарифмов ВПЧ (или 105) на 100 тыс. клеток – порог прогрессии [18]. Данные о корреляции вирусной нагрузки и тяжести заболевания противоречивые. Так, P.Gravitt (2007 г.) доказал, что величина вирусной нагрузки ВПЧ 16-го типа ассоциируется со степенью CIN [19]. В то же время показано, что значения величины вирусной нагрузки в мазках без цитологических изменений и с CIN сильно перекрываются, поэтому не применимы для клинических анализов [20, 21]. Ряд авторов полагают, что вирусная нагрузка может оказаться чувствительным, но неспецифичным маркером [22]. В исследовании C.Constandinou-Williams и соавт. (2010 г.) определено прогностическое значение изменения вирусной нагрузки: 10-кратное увеличение ВПЧ с течением времени ассоциируется со значительным увеличением риска развития CIN II. Однако стоит отметить, что это относится к периоду вирусоносительства до обнаружения цитологических изменений в мазках [21].

В исследовании, проведенном в ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова» (2013 г.) определена вирусная нагрузка при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки у 137 ВПЧ-позитивных женщин, которые были разделены на 5 групп: 1-я – 40 (21,2%) – ВПЧ-носительство, 2-я – 24 (12,7%) – с субклиническими формами ПВИ, 3-я – 34 (18%) – LSIL, 4-я – 53 (28%) – HSIL, 5-я – 11 (5,8%) – РШМ. Вирусная нагрузка была достоверно выше при РШМ по сравнению со всеми остальными группами (p<0,01). При ВПЧ-носительстве вирусная нагрузка была достоверно ниже, чем при LSIL (p=0,021), HSIL (p=0,001) и РШМ (p=7,0×10^{-5}). Таким образом, величина вирусной нагрузки ассоциируется со степенью тяжести поражения шейки матки, поскольку у женщин с субклиническими формами ПВИ, LSIL, HSIL и РШМ отмечено достоверное повышение вирусной нагрузки.

В Северной Италии было проведено перекрестное исследование для определения распространенности восьми онкогенных типов ВПЧ (16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, 67), наиболее часто встречающихся при РШМ. Изучалась взаимосвязь между вирусной нагрузкой и степенью тяжести заболевания. С помощью ПЦР в режиме реального времени были проанализированы 597 образцов шейки матки (125 с нормальной цитологией, 472 с атипической). Наиболее распространенными онкогенными типами ВПЧ оказались 16 и 31-й (24,3 и 22,9% соответственно), несколько типов

были продемонстрированы в 22% патологических образцов. Была определена и общая вирусная нагрузка. Она возрастала с увеличением тяжести поражения. Авторы сделали вывод, что вирусная нагрузка зависит от степени CIN [23].

Течение ВПЧ-инфекции зависит от состояния иммунной системы и [2–5, 24]. Возможно самоизлечение латентных и начальных субклинических форм ПВИ, для чего важен врожденный компонент иммунной системы. Главное значение имеют клеточные, рецепторные и молекулярные механизмы защиты. Наиболее неблагоприятное течение–персистирующее. При этом ВПЧ «обманывает» иммунную систему макроорганизма, что позволяет ему длительно персистировать ввиду своих эволюционно приобретенных особенностей (репликационный цикл ограничен эпителием, нет виремии и цитолиза, локальная иммуносупрессия за счет вирусных белков) [25–27]. Длительная персистенция высокоонкогенных типов ВПЧ более двух лет является наиболее опасным фактором прогрессии предрака шейки матки. При персистенции ВПЧ 16-го типа риск развития CIN составляет 40–50%, 26-го типа – 30–40%, 31, 58, 82-го типов – по 20–30%, 18, 33, 35, 51, 52-го типов – по 10–20% [28]. При обследовании молодых женщин с ПВИ персистенция ВПЧ через 1 год выявлялась у 30%, через 2 года – 9%, в то время как у женщин старшего возраста – 50% [29]. Вероятно, это связано с тем, что при длительной персистенции ВПЧ, как и в случае с другими хроническими заболеваниями, закономерно развиваются иммунодефицитные состояния, которые рассматриваются как вторичные иммунодефициты, обусловленные недостаточностью разных звеньев иммунной системы [30, 31]. В 9–10% случаев инфекция сохраняется в течение нескольких лет, что связано с высокой вероятностью развития предраковых заболевании шейки матки [32]. Предсказать, в каком случае инфекция исчезнет, а в каком будет развиваться дальше, невозможно. Поэтому в настоящее время предпринимаются попытки обнаружения более специфичных маркеров, прогнозирующих риски развития неопластической трансформации.

Выжидательная тактика при ПВИ часто связана с тем, что носительство и персистенция свидетельствуют не о предраковом процессе как таковом, а о многократно повышенном риске возникновения последнего, усугубляющегося при дополнительных факторах риска у ряда пациенток. Так, G.Но и соавт. показали, что персистенция ВПЧ более 6 мес встречалась с увеличением возраста женщины и обусловлена типом ВПЧ [26]. Появление патологических изменений в цитологических мазках возрастает по мере персистенции ВПЧ высокого канцерогенного риска у большинства женщин.

Согласно данным литературы после инфицирования ВПЧ CIN II–III развивается уже через 3 года у 27% женщин. При анализе исходов CIN, ассоциированных с ВПЧ, было показано, что при CIN I регрессия наблюдается в 57%, персистенция – 32%, прогрессия – 11%, а развитие инвазивного рака – только в 1% случаев. При CIN II регрессия наблюдается в 43%, персистенция – 35%, прогрессия – 22%, а развитие инвазивного рака – в 5% случаев. В то же время при CIN III малигнизация происходит более чем в 12% случаев, а регрессия – лишь в 32% [33, 34].

Основу иммунного ответа составляет распознавание и элиминация антигена, поэтому проводится поиск лекарственных средств, активизирующих иммунную систему, для элиминации инфицированных ВПЧ клеток. В проведенном системном метаанализе, который включил 2369 случаев применения препарата инозин пранобекс (Изопринозин) в моно- и 3369 в комбинированном режиме при ВПЧ, показано двойное противовирусное действие препарата, что обеспечивает ускорение процессов регенерации поврежденных участков и элиминации клеток, где вирус находится в эписомальном состоянии [35].

В литературе имеются данные о его успешном применении при лечении клинических и субклинических форм ВПЧ-инфекции [6, 35, 36]. Так, А.Г.Кедрова и соавт. (2011 г.) показывают целесообразность проведения вспомогательной иммунотерапии в монорежиме при латентных и субклинических формах ПВИ, а также после удаления части шейки матки с активной зоны трансформации для улучшения местного иммунного статуса и регенерации эпителия [37]. Регистрируемые показатели хорошей интерферонопродукции интерферона α способствуют непосредственному противовирусному эффекту [38].

Результаты исследования, проведенного в ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова» (2011 г.) показали, что инозин пранобекс подавляет репликацию высокоонкогенных типов ВПЧ и способствует исчезновению койлоцитарной атипии у 94% пациенток с поражением эпителия шейки матки [39, 40].

Таким образом, в настоящее время придается большое значение изучению распространенности разных типов ВПЧ, в том числе «азиатских», и их роли в канцерогенезе шейки матки, разработке эффективных, малотравматичных и безопасных методов лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

Список использованной литературы

1. Pierry D, Weiss G, Lack B et al. Intracellular Human Papillomavirus E6, E7 mRNA quantification predicts CIN 2+ in cervical biopsies Better than Papanicolaou Screening for women regardless of age. Arch Pathol Lab Med 2012; 136: 956–60.

2. Аполихина И.А., Кулаков В.И. Папилломавирусная инфекция гениталий: актуальная проблема современной гинекологии и пути ее решения. М., 2006.

3. Ашрафян Л.А., Киселев В.И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). М.: Дмитрейд График Групп, 2008; с. 216.

4. Прилепская В.Н. Заболевания шейки матки, влагалища, вульвы. М.: МЕДпресс-информ, 2005.

5. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: в помощь практикующему врачу. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

6. Рекомендации по диагностике и лечению папилломавирусных инфекций женского генитального тракта. Официальная публикация Европейского Общества по инфекционным заболеваниям в акушерстве и гинекологии. Eur J Inr Immunol Diseases Obstet Gynaecol 2001; 4, 5 (Suppl. 21).

7. Bernard HU, Calleja-Macias IE, Dunn ST. Genome variation of human papillomavirus types: Phylogenetic and medical implications. Int J Cancer 2006; 118: 1071–6.

8. Villa LL, Costa RL, Petta CA et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women a randomized double-blind placebocontrolled multicentre phase IIefficacy trial. Lancet Oncol 2005; 6: 271–8.

9. Александрова Ю.Н., Лыщев А.А., Сафронникова Н.Р. Папилломавирусная инфекция у здоровых женщин Санкт-Петербурга. Вопр. онкологии 2000; 2: 175–9.

10. Bosch FX, Castellsague X, de Sanjose S. Cancer Epidemiology and Registration Unit, IDIBELL, Institut Catala de Oncologia, Hospitalet del Llobregat, Barcelona, Spain. Brit J Cancer 2008; 98: 15–21.

11. Paesi S, Pretto ES, Barea F et al. High prevalence of human papillomavirus type 58 in patients with cervical pre-malignant lesions in southern Brazil. J Med Virol 2009; 81: 1270–5.

12. Chan PK, Lam CW, Cheung TH et al. Association of human papillomavirus type 58 variant with the risk of cervical cancer. J Natl Cancer Inst 2002; 94: 1249–301.

13. Chan PK, Chang AR, Cheung JL et al. Determinants of cervical human papillomavirus infection: Differences between high- and low-oncogenic risk types. J Infect Dis 2002; 185: 28–35.

14. Chan PK, Li WH, Chan MY et al. High prevalence of human papillomavirus type 58 in Chinese women with cervical cancer and precancerous lesions. J Med Virol 1999; 59 (2): 232–8.

15. Cerqueira DM, Camara GN, da Cruz MR et al. Variants of human papillomavirus types 53, 58 and 66 identified in Central Brazil. Virus Genes 2003; 26: 83–7.

16. González-Losa Mdel R, Rosado-Lopez I, Valdez-González N, Puerto-SolÍs M. High prevalence of human papillomavirus type 58 in Mexican colposcopy patients. J Clin Virol 2004; 29 (3): 202–5.

17. Ding T, Wang X, Ye F et al. Distribution of human papillomavirus 58 and 52 E6/E7 variants in cervical neoplasia in Chinese women. Gynecol Oncol 2010; 119 (3): 436–43. Epub 2010.

18. Куевда Д.А., Шипулина О.Ю., Минкина Г.Н., Пиксасова О. Современные требования к диагностике генитальной папилломавирусной

инфекции: количественный подход. Тезисы 2-го Всероссийского конгресса дерматовенерологов. СПб., 2007.
19. Gravitt PE, Kovacic MB, Herrero R et al. High load for most high risk human papillomavirus genotypes is associated with prevalent cervical cancer precursors but only HPV16 load predicts the development of incident disease. Int J Cancer 2007; 121: 2787–93.
20. Boulet GA, Horvath CA, Berghmans S et al. Human Papillomavirus in cervical cancer screening: important role as biomarker. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008; 17: 810–7.
21. Constandinou-Williams C, Stuart I. Collins, Roberts S et al. Is Human Papillomavirus Viral Load a Clinically Useful. Predictive Marker? A Longitudinal Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010; 19: 832–7.
22. Hesselink AT, Berkhof J, Heideman DA et al. High-risk human papillomavirus DNA load in a population-based cervical screening cohort in relation to the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. Int J Cancer 2009; 124: 381.
23. Broccolo F, Chiari S, Piana A et al. Prevalence and viral load of oncogenic human papillomavirus types associated with cervical carcinoma in a population of North Italy. J Med Virol 2009; 81 (2): 278–87.
24. Прилепская В.Н., Роговская С.И., Кондриков Н.И., Сухих Г.Т. Папилломавирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика. М.: МЕДпресс-информ, 2007.
25. Стерн ПЛ., Китченер Г.С. Пер с англ. Под общ. ред. Г.Т.Сухих, В.Н.Прилепской. Вакцина для профилактики РШМ. М.: МЕДпресс-информ, 2009.
26. Ho G, Bierman R, Beardsley L et al. Natural history of cervicovaginal HPV infections in young women. NEJM 1998; 338: 423–8.
27. Philip J. DISaia, Creasman WT. Клиническая онкогинекология. Пер. с англ. Под ред. Е.Г.Новиковой. М.: Рид Элсивер, 2011. Т. 1.
28. Wheeler CM et al. Human papillomavirus genotypes and the cumulative 2-year risk of cervical precancer. J Infect Dis 2006; 194: 1291–9.
29. Saslow D et al. American Cancer Society Guideline for the Early Detection of Cervical Neoplasia and Cancer. CA Cancer J Clin 2002; 52: 342–62.
30. Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Кутуева Ф.Р. и др. Использование циклоферона в терапии папилломавирусной инфекции. Рекомендации для врачей. СПб.–Великий Новгород, 2007.
31. Нестерова И.В. Стратегия и тактика иммунотерапии вторичных иммунодефицитов с инфекционным синдромом. Вестн. МЕДСИ. 2009; 3: 24–32.
32. Schiffman M. Cancer cytopathology 2007; 111: 145–53.
33. Кулаков В.И., Прилепская В.Н., Паавонен Й. Профилактика рака шейки матки. Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2008.
34. Сухих Г.Т., Прилепская В.Н. Профилактика рака шейки матки. Руководство для врачей. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2012.
35. Мынбаев О.А., Елисеева М.Ю., Доорбар Дж., Манухин И.Б. Эпидемиология, молекулярная биология, патофизиология и принципы иммунотерапии папилломавирусной инфекции. Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. 2009; 8 (3): 69–79.
36. Прилепская В.Н., Роговская С.И. Возможности Изопринозина в лечении хронических цервицитов и вагинитов. Рус. мед. журн. 2008; 16 (1): 5–9.
37. Кедрова А.Г., Леваков С.А., Челнокова Н.Н. и др. Роль профилактических осмотров и первичного приема врача в женской консультации в выявлении субклинических и латентных форм папилломавирусной инфекции шейки матки и их мониторинг. Гинекология. 2012; 14 (1): 56–62.
38. Клиньшикова Т.В., Каратюк Т.И., Турчанников Д.В. Дифференцированный подход к ведению больных с цервикальной интраэпителиальной неоплазией с позиции прогнозирования. Гинекология. 2011; 13 (4): 6–40.
39. Костава М.Н., Прилепская В.Н. Возможности терапии папилломавирусной инфекции. Рус. мед. журн. 2009; 17 (1): 9–16.
40. Шварц Г.Я., Прилепская В.Н, Мынбаев О.А. Изопринозин в лечении папилломавирусной инфекции в гинекологической практике. М., 2011.

Эффективность и безопасность генистеина в лечении вазомоторных симптомов у женщин в постменопаузе (обзор исследований)

И.В.Кузнецова
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава РФ; ГОУ ВПО Российский университет дружбы народов, Москва

Резюме
В обзоре рассматриваются вопросы эффективности и безопасности фитоэстрогенов, преимущественно изофлавонов сои, в лечении симптомов климактерического синдрома. Особое внимание уделяется синтетическому генистеину. Наиболее высокая по сравнению с другими фитоэстрогенами эффективность генистеина подтверждается сравнительными и плацебо-контролируемыми исследованиями. Вместе с тем длительное применение генистеина не влияет на пролиферативные процессы в эндометрии и молочных железах. Генистеин можно считать достойной альтернативой гормональной терапии в случаях, когда она невозможна или нежелательна.
Ключевые слова: *постменопауза, фитоэстрогены, генистеин, приливы жара, эндометрий, молочная железа, безопасность.*

The efficacy and safety of genistein in the treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women (research review)

I.V.Kuznetsova

Summary
The review discusses the efficacy and safety of phytoestrogens, preferably soy isoflavones in treating the menopausal syndrome symptoms. Particular attention is paid to the synthetic genistein. The highest genistein efficacy, when compared to other phytoestrogens is confirmed by comparative and placebo-controlled trials. However, prolonged use of genistein does not affect the proliferate processes in the endometrium and breast. Genistein can be considered a good alternative to hormone therapy when it is proved to be impossible or undesirable.
Key words: *postmenopause, phytoestrogens genistein, hot flushes, endometrial, breast, security.*

Сведения об авторе
Кузнецова Ирина Всеволодовна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. НИО женского здоровья НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: ms_smith@list.ru