

ви, гранулоцитов и агранулоцитов, а также СОЭ находятся в референтной зоне установленной “нормы”. При рецидиве острого воспаления имеют место лейкоцитоз (до $10,5 \pm 0,5$ г/л), нейтрофилез, лимфоцитопения и повышение СОЭ, при этом степень прироста количества лейкоцитов и сегментоядерных нейтрофилов по сравнению с фазой ремиссии достигало 59,1% ($p < 0,05$) и 10,6% ($p > 0,05$), содержание лимфоцитов снижается на 33,6% ($p < 0,05$), а СОЭ возрастает на 36,5% ($p < 0,05$). К возрастным особенностям развития острой фазы воспаления можно отнести слабовыраженные лейкоцитоз и нейтрофилез, а также лимфоцитопению.

Таким образом, во-первых, в фазе ремиссии ХОПН не удалось выявить возрастных особенностей реакции лейкоцитов у мужчин в трех возрастных категориях (моложе 55 лет, 55–65 лет и старше 65 лет) и, следовательно, существующий референтный диапазон “нормы” может использоваться для оценки лейкопоза при данной патологии. Во-вторых, наличие возрастных особенностей развития острой фазы воспаления позволяет дифференцированно подходить к трактовке полученных клинико-лабораторных показателей. Можно надеяться, что дальнейшее исследование возрастных особенностей лейкоцитоза при различных заболеваниях позволит конкретизировать количественные и качественные характеристики реактивности организма при развитии воспаления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Armitage J.N., Irving S.O., Burgess N.A. Percutaneous nephrolithotomy in the United kingdom: results of a prospective data registry. *Eur. Urol.* 2012; 61 (6): 1188–93.
2. Zeng G., Mai Z., Zhao Z., Li X., Zhong W., Yuan J. et al. Treatment of upper urinary calculi with Chinese minimally invasive percutane-

ous nephrolithotomy: a single-center experience with 12,482 consecutive patients over 20 years. *Urolithiasis.* 2013; 41 (3): 225–9.

3. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat: Учебное пособие. Донецк: ДГМУ; 2006. 214 с.
4. Okada A., Yasui T., Fujii Y., Niimi K., Hamamoto S., Hirose M. et al. Renal macrophage migration and crystal phagocytosis via inflammatory-related gene expression during kidney stone formation and elimination in mice: Detection by association analysis of stone-related gene expression and microstructural observation. *J. Bone Miner. Res.* 2010; 25 (12): 2701–11.

REFERENCES

1. Armitage J.N., Irving S.O., Burgess N.A. Percutaneous nephrolithotomy in the United kingdom: results of a prospective data registry. *Eur. Urol.* 2012; 61 (6): 1188–93.
2. Zeng G., Mai Z., Zhao Z., Li X., Zhong W., Yuan J. et al. Treatment of upper urinary calculi with Chinese minimally invasive percutaneous nephrolithotomy: a single-center experience with 12,482 consecutive patients over 20 years. *Urolithiasis.* 2013; 41 (3): 225–9.
3. Ljah Ju.E., Gur'janov V.G., Homenko V.N., Panchenko O.A. Fundamentals of Biostatistics computer: analysis of information in biology, medicine and pharmacy statistical package MedStat: Textbook. Donetsk: DGMU; 2006. 214 p. (in Russian).
4. Okada A., Yasui T., Fujii Y., Niimi K., Hamamoto S., Hirose M. et al. Renal macrophage migration and crystal phagocytosis via inflammatory-related gene expression during kidney stone formation and elimination in mice: Detection by association analysis of stone-related gene expression and microstructural observation. *J. Bone Miner. Res.* 2010; 25 (12): 2701–11.

Поступила 16.01.14

ЦИТОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 618.146-006.04-092-091

Л.И. Короленкова

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КОНЦЕПЦИЯ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ТЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛЫХ CIN

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва, Россия

Целью исследования стало раскрытие объективных причин гиподиагностики неопластического процесса шейки матки с созданием клинико-морфологической концепции, близкой для понимания практических врачей, знание которой помогло бы избежать диагностических и тактических ошибок.

Выполнен анализ диагностических ошибок и недооценки степени неоплазии у 880 больных с CIN разной степени и микроинвазивным раком шейки матки (МРШМ), а также 187 женщин с аномальными мазками без CIN и РШМ, лечившихся в поликлинике ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с 2006 по 2011 г. Основой анализа было соотношение данных видеомикроскопических картин и морфологии, в том числе несовпадений результатов повторных цитологических и гистологических исследований ограниченных биопсий и материалов конизаций.

У 32% больных аномальные клетки обнаружены только в материале эндоцервикса. Частота недооценки тяжести повреждений в ограниченном биоптате возрастала по мере уменьшения видимости зоны трансформации (ЗТ), увеличения возраста больных. При полностью видимой ЗТ (I тип) недооценка степени неоплазии составила 12%, достигла 20,7% у больных с ЗТ II типа и 42,1% с ЗТ III типа. Видимость ЗТ после 30 лет часто ограничена, что и наблюдали практически у всех больных старше 35 лет.

К объективным причинам гиподиагностики неоплазий шейки матки в цитологических мазках и ограниченных биоптатах следует отнести II и особенно III тип ЗТ и возрастное ее смещение с переходной зоной в цервикальный канал с сокрытием там части более свежих и тяжелых повреждений, вовлеченность в неопластический процесс эндоцервикальных крипт и их преимущественное поражение (при отсутствии эктопии), снижающее информативность мазков с эктоцервикса и ограниченных биопсий, а также полиморфность поражений.

Ключевые слова: CIN; микроинвазивный рак шейки матки; зона трансформации; эндоцервикальные крипты; гиподиагностика.

L.I. Korolenkova

THE CLINICAL MORPHOLOGICAL CONCEPT OF ORIGIN AND COURSE OF SEVERE CARCINOMA IN CITU (CIN)

The N.N. Blokhin Russian oncological research center of the Russian academy of medical sciences, Moscow, Russia

The study was directed to determine objective causes of hypo-diagnostics of neoplastic process of cervix uteri with further development of clinical morphological concept close to understanding and comprehension by practical physicians to avoid diagnostic and tactical errors.

The analysis was made concerning diagnostic errors and under-evaluation of degree of neoplasia in 880 patients with CIN of different degree and micro-invasive cancer of cervix uteri. The study also included 187 females with abnormal smears without CIN and cervix uteri cancer. All female patients underwent treatment in polyclinic of the N.N. Blokhin Russian oncological research center in 2006-2011. The correlation of data video-colposcopy pictures and morphology including misfits of results of repeated cytological and histological analysis of limited biopsies and materials of conizations.

The study established that in 32% of patients ill-defined cells were detected only in material of endocervix. The rate of under-evaluation of severity of lesions in organic biopsy material increased with decreasing of visibility of transformation zone and increasing of age of patients. In case of fully visible transformation zone type I under-evaluation of degree of neoplasia consisted 12% and reached 20.7% in patients with transformation zone type II and 42.1% in patients with transformation zone type III. The visibility of transformation zone at age older than 30 years is often limited and this occurrence is established in all patents older than 35 years.

The objective causes of hypo-diagnostics of neoplasia of cervix uteri in cytological smears and limited biopsy materials include transformation zone type II and especially type III and its age bias with transition zone into cervical channel with concealment there part of more "fresh" and severe lesions. The mentioned causes also embrace involvement of endocervical crypts into neoplastic process and their predominant lesion (in case of absence of ectopia) decreasing information value of smears from ectocervix and limited biopsies and polymorphism of affections as well.

Key words: CIN; micro-invasive cancer of cervix uteri; transformation zone; hypo-diagnostics.

Рак шейки матки (РШМ) – частое заболевание. По данным системы GLOBOCAN, в 2008 г. в мире отмечено 529 800 новых случаев заболевания и 275 100 случаев смерти от РШМ. По частоте у женщин РШМ занимает 3-е место, уступая раку молочной железы (1,38 млн случаев) и колоректальному раку (0,57 млн). Отмечается рост заболеваемости у женщин моложе 40 лет, что связано с увеличением распространенности ВПЧ-инфекции, являющейся ведущим этиологическим фактором РШМ [1, 2]. В России в 2009 г. зарегистрировано 14 351 новый случай РШМ, заболеваемость составила 13,9 на 100 000 женщин, отмечен прирост заболеваемости на 12,8% преимущественно среди молодых женщин [2].

Предрак шейки матки – цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN1, CIN2, CIN3, к которым относятся тяжелая дисплазия и преинвазивный рак (carcinoma in situ – CIS)) возникают на фоне персистирующей инфекции, вызванной вирусами папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР). С ВПЧ ВКР ассоциированы практически все тяжелые эпителиальные повреждения – CIN2–3/CIS – и РШМ [3–7]. CIN всегда предшествуют инвазивному раку на протяжении многих лет и даже десятилетий, в течение которых они могут быть диагностированы и излечены с помощью несложного и недорогого органосохраняющего лечения. Обнаружение CIN тяжелой степени является главной целью организованного скрининга и профилактики РШМ, так как любой случай инвазивного РШМ есть результат упущенных возможностей диагностики CIN!

Несмотря на визуальность формы и длительный период предрака, достаточно чувствительные, специфичные и недорогие скрининговые тесты (цитологический и определение ВПЧ с возможностью соединения их в жидкостной технологии), заболеваемость инвазивным раком растет, а запущенность не снижается. Соотношение смертность/заболеваемость составляет, по общемировым данным, 55% [8]. Это свидетельствует об объективных нераскрытых трудностях диагностики, приводящих к расхождению результатов диагностических тестов, их недостаточно высокой чувствительности и воспроизводимости, что затрудняет диагностику и снижает эффективность лечения CIN.

Целью исследования стало раскрытие объективных причин гиподиагностики неопластического процесса шейки матки с созданием клинико-морфологической концепции, близкой для понимания практических врачей, знание которой помогло бы избежать диагностических и тактических ошибок.

Материалы и методы. Выполнен анализ диагностических ошибок и недооценки степени неоплазии у 880 больных с CIN разной степени и микроинвазивным РШМ (МРШМ) и 187 женщин с аномальными мазками и неподтвердившимися CIN и РШМ, обследованных и лечившихся в поликлинике ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с 2006 по 2011 г.

Всех больных обследовали по протоколу: сбор анамнеза и анкетирование, видеорегистрация кольпоскопических картин; цитологическое исследование мазков; тестирование на ВПЧ ВКР качественным методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с типированием вируса и полуколичественным методом гибридного захвата (HC2, Digene Hybrid Capture™ 2, High-Risk HPV DNA Test, Qiagen, Inc. Gaithersburg); окончательная гистологическая верификация по материалам петлевой эксцизии зоны трансформации (ЗТ) различной глубины вплоть до конизации. Основой анализа было соотнесение данных видеокольпоскопических картин и морфологии, в том числе несовпадений результатов повторных цитологических и гистологических исследований у каждой больной и в совокупности.

Результаты и обсуждение. Соотнесение данных видеокольпоскопии и морфологии в проведенном ранее автором исследовании показало, что CIN2-3/CIS и МРШМ возникают и прогрессируют в центральных отделах шейки матки: в ЗТ, переходной зоне и эндоцервикальных криптах вследствие повреждения ВПЧ ВКР полипотентных стволовых клеток, расположенных здесь не под плоским, а только под цилиндрическим эпителием. ВПЧ использует метапластические процессы, умножая их естественный высокий пролиферативный потенциал. С возрастом отмечают увеличение степени неопластических повреждений и смещение их вместе с переходной зоной внутрь цервикального канала и в крипты, вплоть до полного сокрытия там очагов неоплазии [9].

По данным проведенного нами анализа в клинической практике часты следующие диагностические проблемы:

- 1) расхождение результатов двух последовательных цитологических исследований;
- 2) расхождение результатов цитологического и гистологического исследований;

Для корреспонденции:

Короленькова Любовь Ивановна, д-р мед. наук
Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., 24
E-mail: l.korolenkova@mail.ru

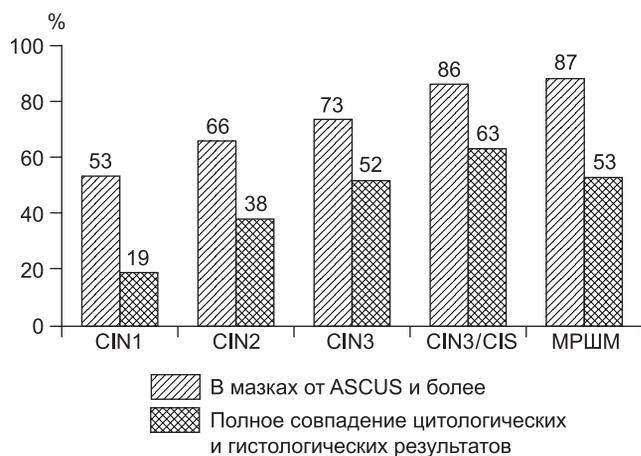


Рис. 1. Чувствительность цитологического метода в зависимости от степени неоплазии при наличии повреждений от ASCUS и более и при полном совпадении цитологического и гистологического диагнозов.

3) расхождение результатов кольпоскопического и морфологического исследований, в том числе отсутствие изменений на экзоцервиксе и объекта для биопсии у больных с HSIL и более в мазках при последующей верификации у них CIN2-3/CIS и MPШМ в препарате конизации;

4) расхождение результатов двух последовательных гистологических исследований материалов 1 больной (например, биопсии и последующей эксцизии или конизации), часто обнаруживающее очевидную недооценку степени неоплазии в биоптате;

5) невозможность дооперационной диагностики микроинвазии;

6) наличие в анамнезе больных инвазивным раком нередко недавнего неэффективного лечения CIN (чаще всего деструктивное), что свидетельствует о гиподиагностике степени эпителиальных повреждений на момент начала лечения.

Цитологический метод остается ведущим инструментом скрининга. Результаты анализа несовпадений цитологических и гистологических результатов показали, что чувствительность цитологического метода растет по мере увеличения степени неоплазии и возраста, но остается недостаточной для достоверного определения степени повреждений с учетом невысокой частоты полного совпадения результатов цитологического и гистологического исследований и повторных мазков. Данные о чувствительности цитологического исследования мазков представлены на рис. 1.

Полная воспроизводимость результатов повторных мазков у больных с CIN2-3/CIS составила 54%. Это означает,

Частота положительного HC2-теста и медиана вирусной нагрузки у пациенток с разной степенью эпителиальных повреждений шейки матки

Степень повреждений	Положительный HC2 на ВПЧ ВКР, %	Медиана вирусной нагрузки, RLU
CIN1	64,8	325
CIN2	98,6	384
CIN3/тяжелая дисплазия	100	620
CIN3/CIS	100	713
MPШМ	100	567

что отсутствие в повторных мазках повреждений высокой степени не исключает наличие их у больных. Недооценка степени неоплазии и снижение воспроизводимости повторных мазков могут быть результатом утраты эпителия при предшествующем заборе мазков (рис. 2).

У 9,8% больных с верифицированной в эксцизии CIN1 и CIN2 в мазках были обнаружены HSIL+ (подозрение на рак или клетки рака), т. е. отмечена гипердиагностика степени повреждений.

Тестирование на ВПЧ ВКР значительно увеличивает чувствительность скрининга и выявления CIN2 и более тяжелых повреждений (CIN2+). Сочетание цитологического исследования и теста на ДНК ВПЧ ВКР Hybride Capture 2 повышает эффективность диагностики CIN. В отличие от ПЦР HC2-Digene-тест определяет только клинически значимую концентрацию 13 типов ВПЧ ВКР – вирусную нагрузку в клеточном субстрате, полученном из 3Т и эндоцервикальных крипт.

При изучении вирусологического статуса больных установили, что практически все больные с CIN2 (98,6%) и все больные с CIN3/CIS и MPШМ имели положительный HC2-тест (см. таблицу). Преимущественными типами ВПЧ были 16 и 18, доля которых возрастала по мере увеличения тяжести повреждений. Лишь среди больных с CIN1 треть не была ассоциирована с ВПЧ ВКР и не имела статуса предрака. Медиана вирусной нагрузки росла пропорционально степени неоплазии. В связи с вышесказанным изменение вирусной нагрузки можно использовать как один из критериев диагностики и эффективности лечения.

HC2-тест имел практически 100% предсказательную ценность отрицательного результата – из 217 больных с аномальными мазками и отрицательным HC2-тестом лишь у 2 (0,9%) обнаружили CIN2. Таким образом, у пациенток с негативным тестом можно исключить CIN тяжелой степени даже при пограничной патологии в мазках (ASCUS) или аномальных кольпоскопических картинах.

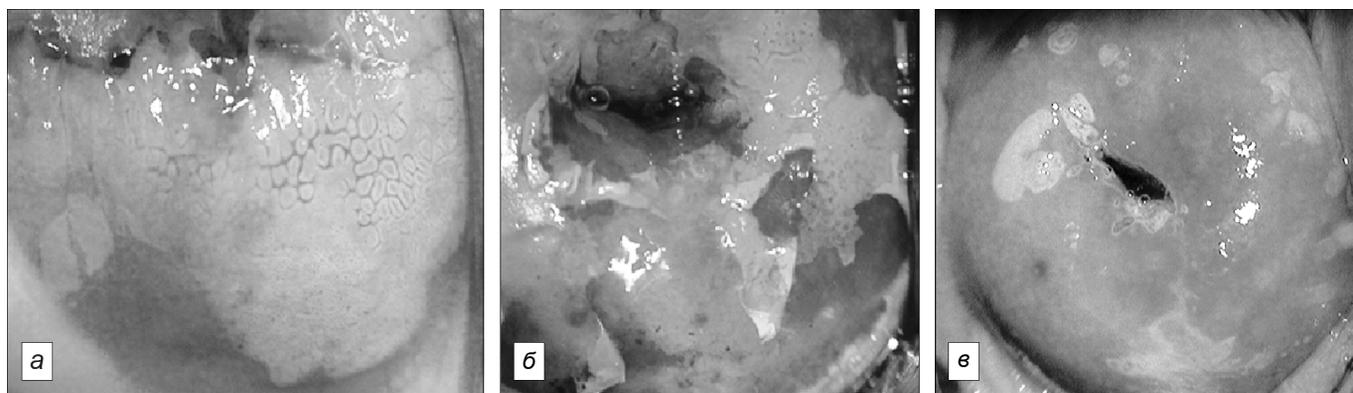


Рис. 2. Кольпотограммы больной К., 29 лет, с CIN3/CIS до взятия мазков (а), сразу после взятия мазков (б) – в мазках HSIL, через 3 нед перед повторным цитологическим исследованием (в) – в мазках изменений не обнаружили.

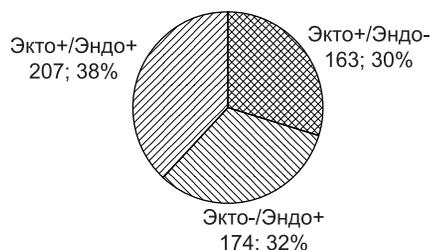


Рис. 3. Информативность мазков с экто- и эндоцервикса у больных CIN3/CIS и МРШМ.

Дифференциально-диагностическая ценность тестирования на ВПЧ ВКР методом гибридного захвата в отношении CIN2+ очень высока и может служить более эффективным критерием исключения тяжелых повреждений, чем повторные мазки, воспроизводимость которых недостаточно высока.

Соотнесение данных видеокольпоскопии и морфологии показало, что существуют объективные причины гиподиагностики неоплазий шейки матки в цитологических мазках и ограниченных биоптатах:

1) тип ЗТ с неполной ее видимостью и возрастное смещение ее с переходной зоной в цервикальный канал с закрытием там части более свежих и тяжелых повреждений, сопровождающееся снижением информативности мазков с эктоцервикса и ограниченных биопсий;

2) вовлеченность в неопластический процесс эндоцервикальных крипт и их преимущественное поражение (при отсутствии эктопии), сопровождающееся снижением информативности мазков с эктоцервикса и ограниченных биопсий;

3) сосуществование на одной шейке разных степеней повреждений – сочетанные или полиморфные поражения, клинически отражающие течение цервикального канцерогенеза с появлением новых, более агрессивных эпителиальных клонов наряду с предшествующими, снижающее информативность ограниченных биопсий [10].

Поскольку целью организованного скрининга является выявление ранних форм (CIN, преинвазивного и микроинвазивного рака) при отсутствии визуальных признаков опухоли, мы проанализировали информативность мазков, взятых с экто- и эндоцервикса у пациенток с верифицированной CIN3/CIS и МРШМ (рис. 3). Из 544 больных с информативными мазками у 174 (32%) аномальные клетки обнаружили только в материале ЭНДОЦЕРВИКСА, взятом из эндоцервикальных крипт щеткой для теста гибридного захвата, – при скрининге с традиционным взятием мазков эти больные не были бы обнаружены!

Практически все очаги неоплазии доступны визуализации только при I типе ЗТ, когда она видна полностью с ее верхней границей – переходной зоной стыка эпителиев. При этом типе мазки с эктоцервикса обычно информативны. У больных с эктопией цилиндрического эпителия и I типом ЗТ повреждения возникают на эктоцервиксе и, как правило, обнаруживаются раньше, а при отсутствии эктопии процесс развивается в скрытой переходной зоне и криптах и диагностируется труднее и позже.

Ограничения видимости ЗТ (II и III типы ЗТ) часто встречаются после 30 лет и отмечены практически у всех наших больных старше 35 лет.

При II типе ЗТ расположена как на экто-, так и в эндоцервиксе, переходная зона скрыта в цервикальном канале вместе с частью более тяжелых эпителиальных повреждений. Мазки из эндоцервикса часто более информативны, чем с эктоцервикса.

При III типе ЗТ, когда переходная зона расположена глубоко в канале, как и основная часть ЗТ, повреждения также расположены в скрытой части ЗТ, переходной зоне и эндоцервикальных криптах при отсутствии видимых изменений на эктоцервиксе. Все наши больные с III типом ЗТ были старше

35 лет или подвергнуты деструкции в анамнезе. При III типе могут быть информативны мазки только из эндоцервикса.

Поражения скрытой части ЗТ и эндоцервикальных крипт при II и III типах ЗТ, прогрессирующие до инвазии, а также предпринятые в прошлом деструкции, неглубоко уничтожающие только повреждения эктоцервикса с развитием рубцового процесса, служат причиной эндофитных форм инвазивного рака, чаще диагностируемых запущенными, так как мазки с эктоцервикса недостаточно информативны.

У больных со II и III типами ЗТ необходимо выполнять забор материала для цитологического исследования не только с эктоцервикса, но и из цервикального канала, в частности, дополнительно урогенитальным универсальным зондом типа А в виде ершика с треугольным сечением или щеткой Rovers Cervex-Brush Combi (BD, США) с эндоцервикальными щетинками, извлекающими эпителиальные клетки из эндоцервикальных крипт.

Частота недооценки тяжести повреждений в ограниченном биоптате составила 12% при полностью видимой ЗТ (I тип), достигала 20,7% у больных с ЗТ II типа и 42,1% при ЗТ III типа, увеличиваясь по мере уменьшения видимости ЗТ и значимо различаясь между группами больных с I и II типом ($p = 0,045$), II и III типами ($p = 0,016$), различия между группами больных с I и III типами ЗТ оказались высокозначимыми ($p < 0,0001$).

Риск недооценки степени неоплазии по результатам ограниченной биопсии в группе с ЗТ II типа был выше в 1,92 раза, чем при ЗТ I типа (OR = 1,92; 95% доверительный интервал (ДИ) = 1,06–3,47), а в группе с невидимой ЗТ – в 2,79 раза (OR = 2,79, 95% ДИ = 1,27–6,11), чем у больных с неполно видимой ЗТ II типа. При сравнении групп с I и III типами ЗТ соотношение шансов недооценки составило 5,34 (95% ДИ = 2,52–11,33).

При попытках разработать методические рекомендации по ведению больных с аномалиями в мазках многие авторы настаивают на обязательности предварительной биопсии и выскабливания канала [11]. Однако, учитывая представленные выше данные, считаем, что у больных с HSIL в мазках и положительным HC2-тестом при II и III типах ЗТ биопсии и выскабливания канала может быть недостаточно для верификации диагноза. В этих случаях предпочтительно выполнить LLETZ или конизацию, при которых удаляют наиболее часто поражаемую нижнюю часть ЗТ или извлекают ЗТ почти полностью, рассчитывая на достаточную диагностическую ценность и выраженный лечебный эффект операции.

Заключение. С увеличением возраста и времени персистенции ВПЧ тяжесть эпителиальных повреждений увеличивается, а видимая на эктоцервиксе их площадь уменьшается. Это связано с возрастным смещением ЗТ с переходной зоной и повреждениями в цервикальный канал, а также с преимущественным поражением эндоцервикальных крипт. Мазки, взятые эмпирически, без учета возраста больных, без оценки расположения ЗТ и видимости переходной зоны, не презентуют повреждений скрытой в канале части ЗТ и эндоцервикальных крипт, что приводит к гиподиагностике заболевания по материалам мазков или ограниченных биопсий.

По мере ограничения видимости ЗТ (II и III типы ЗТ) информативность кольпоскопии снижается вплоть до полного отсутствия видимых на эктоцервиксе повреждений и возрастает диагностическая ценность сочетания аномального результата цитологических мазков и положительного ВПЧ-НС2-теста. При HSIL+ в мазках и позитивном HC2-тесте даже при отсутствии видимых кольпоскопически повреждений показана петлевая эксцизия ЗТ (у женщин моложе 25 лет) или конизация (в возрасте старше 25 лет), презентующие поражение скрытой части ЗТ и крипт.

Из-за сочетания разных неоплазий степень кольпоскопически видимых повреждений может быть меньше, чем скрытых в невидимой части ЗТ и криптах, а ограниченные биопсии могут не отражать максимально достигнутой степени повреждений. Это может повлечь гиподиагностику тяжести неоплазии с неадекватным деструктивным лечением

и последующую скрытую прогрессию заболевания. При II и III типах ЗТ при подозрении на тяжелые эпителиальные повреждения ограниченной биопсии следует предпочесть петлевую эксцизию ЗТ (LLETZ) или конизацию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 году. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2011; 22 (3, прил. 1).
2. Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E. et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.* 2011; 61 (2): 69–90.
3. Bosch F.X. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. Burchel A.N., Schiffman M., Giuliano A.R., de Sanjose S., Bruni L., Tortolero-Luna G. et al. *Vaccine*. 2008; 26 (Suppl. 10): K1–16.
4. McCredie M.R., Sharples K.J., Paul C. et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2008; 9: 425–34.
5. Stern P.L., Kitchener H.C. Vaccines for the prevention of cervical cancer. Oxford university press; 2008: 176 p.
6. Walboomers J.M., Jacobs M.V., Manos M.M., Bosch F.X., Kummer J.A., Shah K.V. et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. 1999; 189 (1): 12–9.
7. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat. Rev. Cancer*. 2002; 2 (5): 342–50.
8. Arbyn M., Castellsagué X., de Sanjosé S., Bruni L., Saraiya M., Bray F., Ferlay J. Worldwide burden of cervical cancer. 2008. *Ann. Oncol.* 2011; 22 (12): 2675–86.
9. Короленкова Л.И., Ермилова В.Д. Зона трансформации шейки матки как объект канцерогенного действия вирусов папилломы человека при возникновении CIN и инвазивного рака — отражение в клинике. *Архив патологии*. 2011; 73 (6): 33–7.
10. Короленкова Л.И. Сочетание цервикальных эпителиальных неоплазий разной степени в процессе канцерогенеза — объективная причина диагностических ошибок при CIN и микроинвазивном раке шейки матки. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2011; 22 (1): 50–4.

11. Bentley J. Colposcopic management of abnormal cervical cytology and histology. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2012; 34 (12): 1188–202.

REFERENCES

1. Davydov M.I., Aksel' E.M. Cancer statistics in Russia and CIS in 2009. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN*. 2011; 22 (3, pril. 1). (in Russian)
2. Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E. et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.* 2011; 61 (2): 69–90.
3. Bosch F.X. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. Burchel A.N., Schiffman M., Giuliano A.R., de Sanjose S., Bruni L., Tortolero-Luna G. et al. *Vaccine*. 2008; 26 (Suppl. 10): K1–16.
4. McCredie M.R., Sharples K.J., Paul C. et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2008; 9: 425–34.
5. Stern P.L., Kitchener H.C. Vaccines for the prevention of cervical cancer. Oxford university press; 2008: 176 p.
6. Walboomers J.M., Jacobs M.V., Manos M.M., Bosch F.X., Kummer J.A., Shah K.V. et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. 1999; 189 (1): 12–9.
7. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat. Rev. Cancer*. 2002; 2 (5): 342–50.
8. Arbyn M., Castellsagué X., de Sanjosé S., Bruni L., Saraiya M., Bray F., Ferlay J. Worldwide burden of cervical cancer. 2008. *Ann. Oncol.* 2011; 22 (12): 2675–86.
9. Korolenkova L.I., Ermilova V.D. Transformation zone as target zone for HPV in CIN and cervical cancer development – clinical considerations. *Arkhiv patologii*. 2011; 73 (6): 33–7. (in Russian)
10. Korolenkova L.I. S CIN polymorphism by cancerogenesis as objective cause for underdiagnostics of CIN and microinvasive cervical cancer. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN*. 2011; 22 (1): 50–4. (in Russian)
11. Bentley J. Colposcopic management of abnormal cervical cytology and histology. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2012; 34 (12): 1188–202.

Поступила 22.10.13

ИММУНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.348-002.44-092:612.6.05.017.1

¹Д.С. Ставцев, ¹Т.А. Астрелина, ²О.В. Князев, ¹Т.В. Пухликова

ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИХ HLA-МАРКЕРОВ В РАЗВИТИИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹ГБУЗ «Банк стволовых клеток Департамента здравоохранения Москвы», 115541, Москва; ²ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения Москвы, ЦНИИ гастроэнтерологии, 111123, Москва

Проведено множество популяционных исследований, результаты которых подтверждают ассоциацию антигенов HLA с заболеваниями человека. Язвенный колит (ЯК) относится к группе хронических воспалительных заболеваний кишечника. Этиология и патогенез ЯК остаются достаточно противоречивыми. Рассмотрен современный подход к патогенезу развития ЯК, показано влияние индивидуальных иммуногенетических факторов на возникновение и развитие заболевания, в частности взаимосвязь с определенным профилем HLA-системы.

Ключевые слова: антигены HLA-системы; язвенный колит; патогенез.

Для корреспонденции:

Ставцев Дмитрий Сергеевич, врач КЛД
Адрес: 115541, Москва, ул. Бакинская, 31
E-mail: cripv@mail.ru