

Имеют ли значение бактериальные инфекции, передающиеся половым путем, в генезе неопластического процесса шейки матки?

Профессор Ю.Э. Доброхотова

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Рак шейки матки является 3-й по частоте встречаемости и 4-й по частоте причиной смерти женщин. В литературе имеются данные о более высокой частоте встречаемости вируса папилломы человека (ВПЧ) у пациенток с цервико-вагинальными инфекциями. ВПЧ рассматривается как основной этиологический фактор генеза рака шейки матки (РШМ). ВПЧ является транзитной инфекцией, лишь у небольшого процента пациенток с персистенцией вируса развивается РШМ. В связи с этим, вероятно, существуют другие кофакторы, усиливающие процесс канцерогенеза. Так, поведенческие особенности, стиль жизни, инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), рассматриваются как дополнительные факторы, усиливающие персистенцию ВПЧ и играющие определенную роль в развитии рака. Эпидемиологические исследования указывают на, возможно, имеющуюся ассоциацию между ИППП и более высокой частотой РШМ. Исследования последних лет продемонстрировали тесную взаимосвязь между повреждением ткани и риском прогрессирования онкологического процесса. В этой связи необходимо рекомендовать ПЦР-диагностику ВПЧ и хламидий, а также мико-уреаплазменной инфекции в сочетании с цитологическим скринингом, что будет способствовать ранней идентификации патологического процесса и своевременной адекватной патогенетической антибактериальной терапии.

Ключевые слова: рак шейки матки, вирус папилломы человека, ВПЧ, хламидийная инфекция, уреаплазменная инфекция, инфекции, передающиеся половым путем.

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э. Имеют ли значение бактериальные инфекции, передающиеся половым путем, в генезе неопластического процесса шейки матки? РМЖ. Мать и дитя. 2018;1(1):62–66.

Do sexually transmitted bacterial infections matter in genesis of neoplastic process of the uterine cervix?

Yu.E. Dobrokhotova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Cervical cancer is the 3rd by incidence and the 4th by frequency of causes of death among women. In the literature, there is data of a higher incidence of human papillomavirus (HPV) in patients with cervicovaginal infections. HPV is considered as the main etiological factor in genesis of the cervical cancer. HPV is a transit infection, the cervical cancer develops only in a small percentage of patients with persistence of the virus. In this connection, probably, there are other cofactors that enhance the process of carcinogenesis. Thus, behavioral characteristics, life style, sexually transmitted infections (STIs) are considered as additional factors that strengthen the persistence of HPV and play a certain role in the development of cancer. Epidemiological studies indicate a possible association between STIs and a higher incidence of the cervical cancer. Studies of recent years have demonstrated a close relationship between tissue damage and risk of oncological process progression. In this regard, it is necessary to recommend PCR detection of HPV and Chlamydia, as well as Mycoplasma and Ureaplasma infections in combination with cytological screening, which will facilitate early identification of the pathological process and timely adequate pathogenetic antibacterial therapy.

Key words: cervical cancer, human papillomavirus, Chlamydia infection, Ureaplasma infection, sexually transmitted infections.

For citation: Dobrokhotova Yu.E. Do sexually transmitted bacterial infections matter in genesis of neoplastic process of the uterine cervix? Russian journal of Woman and Child Health. 2018;1(1):62–66.

ВВЕДЕНИЕ

Рак шейки матки (РШМ) относится к наиболее распространенным онкологическим заболеваниям репродуктивной системы. Раннее распознавание и лечение патологических изменений шейки матки на начальных этапах их формирования способствуют существенному улучшению прогноза для больных [1, 2]. В соответствии с современными представлениями цервикальный канцерогенез представляет собой инфекционно-ассоциированный процесс, триггерами которого могут выступать возбудители инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), в первую очередь высокоонкогенные типы вируса папилломы человека (ВПЧ) [3].

Оценка роли социально-демографических факторов риска развития РШМ выявила, что большинство женщин с данной патологией находятся в возрастном диапазоне от 21 до 40 лет. У таких пациенток помимо цитологических изменений чаще всего выявляются урогенитальные инфекции [4]. Анализ поведенческого и клинического профилей показал, что большинство обследуемых состояли в браке, имели высшее образование, занимались различными видами спорта. Также обнаружены интересные данные, указывающие на взаимосвязь РШМ с курением: у женщин риск рака возрастал по мере увеличения количества выкуриваемых сигарет в сутки, особенно если курение было

начато в раннем возрасте. Как показали результаты исследования, определенную роль в повышении риска развития РШМ имеет количество половых партнеров, главным образом, если половой дебют состоялся в 15–20 лет. При этом наиболее часто цитологические изменения обнаруживали у женщин в возрасте 21–30 лет [4]. К тому же было показано, что семенная жидкость содержит биологически активные субстанции, которые могут вызывать и поддерживать воспаление. С учетом этого может быть полезно применять презервативы, которые не столько предотвращают инфицирование ВПЧ, сколько могут предотвратить воспалительные изменения шейки матки.

Роль воспаления в канцерогенезе

В мировой литературе имеются данные о более высокой частоте встречаемости ВПЧ у пациенток с цервиковагинальными инфекциями. В связи с этим различные типы нарушений влажной микроэкологии могут рассматриваться в качестве кофактора шеечного канцерогенеза [5, 6]. Патогенетические механизмы участия различных инфекционных агентов в ассоциации с ВПЧ в канцерогенезе шейки матки окончательно не расшифрованы. К настоящему моменту проведено небольшое количество исследований, оценивающих необходимость включения выявления возбудителей различных инфекций репродуктивного тракта в скрининговые программы как дополнительного инструмента, позволяющего устранить кофакторы шеечного канцерогенеза, сокращая тем самым риски развития РШМ. Тем не менее в последние годы появляется все больше доказательств возможного поддержания персистенции ВПЧ в цервикальном эпителии воспалительными процессами, индуцированными возбудителями ИППП. К основным инфекционным агентам, потенциально вовлеченным в цервикальный канцерогенез, некоторые исследователи относят *Chlamydia trachomatis*, вирус простого герпеса (ВПГ) 1 и 2 типа, *Mycoplasma genitalium*, которые вызывают воспалительную реакцию в эпителии, микроабразию или микротравму, что предопределяет «инфекционный сценарий» и, таким образом, обеспечивает длительную персистенцию ВПЧ [7, 8]. ВПЧ-инфекция и хламидийная инфекция считаются наиболее распространенными ИППП [9]. Установлено, что ВПЧ, интегрируясь в геном клетки хозяина, может вызывать ряд генетических изменений: делеции, транслокации, инверсии и т. д., что повышает геномную нестабильность и риск неопластической трансформации. Важно подчеркнуть, что наличия только ВПЧ для такой трансформации недостаточно, необходимо дополнительное воздействие эпигенетических факторов, таких как воспаление, воздействие вредных окружающих факторов или нарушение иммунологической регуляции.

Известно, что воспаление — эволюционно сформированная защитная реакция организма, начинающаяся при взаимодействии патоген-ассоциированных молекулярных паттернов, которые являются структурными компонентами микроорганизмов, элементов поврежденных тканей и соответствующих им рецепторов иммунной системы (паттерн-распознающих рецепторов). С физиологической точки зрения воспаление необходимо для изоляции и разрушения источника повреждения, восстановления поврежденной ткани и гомеостаза организма в целом, что, по сути, является реакцией адаптации. При нарушении регуляторных механизмов физиологическая воспалительная реакция может приобрести характер патологи-

ческого и, в ряде случаев, неконтролируемого процесса. Острое воспаление, как правило, сопровождается быстрой элиминацией патогена и прекращается в короткие сроки. При длительном нахождении патогена в организме темпы репарации существенно замедляются, и воспаление становится хроническим. Это требует постоянного обновления клеток, что повышает скорость их деления, таким образом увеличивается угроза мутаций и неопластической трансформации. Хроническое воспаление сопровождается выработкой лейкоцитами и другими клетками различных биологически активных молекул, в т. ч. лейкотриенов, свободных радикалов, что повреждает клеточную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК). Клетки воспаления продуцируют простагландины при помощи фермента циклооксигеназы, что интенсифицирует воспаление и вносит определенный вклад в канцерогенез [9, 10].

Итак, острое воспаление начинается тогда, когда специальные опознавательные рецепторы распознают потенциально опасные для макроорганизма агенты — молекулярные паттерны, ассоциированные с патогеном или повреждением. Определив эти сигналы, специализированные рецепторы стимулируют сигнальные пути, вследствие чего происходит активация нуклеарного фактора клеток. В ядре активируются гены, продукты которых (цитокины, хемокины и др.) являются триггерами воспаления. Хроническое воспаление при постоянном воздействии медиаторов воспаления подавляет противоопухолевый иммунитет, таким образом провоцируя рост опухоли. Наоборот, противовоспалительные субстанции (фактор некроза опухоли (ФНО) — лиганд, индуцирующий апоптоз, интерлейкин (ИЛ)-10, ИЛ-12) обладают противоопухолевым эффектом. Этот эффект обеспечивается активизацией апоптоза, стимуляцией натуральных киллеров и цитотоксических медиаторов, которые способны подавлять рост опухоли [11–14]. Исследованиями последних лет была доказана ассоциация между хроническим воспалением и поражением плоскоклеточного эпителия высокой степени (high grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)). Эта концепция предполагает, что хроническое воспаление является мощнейшим кофактором ВПЧ-инфекции в развитии HSIL [12].

Персистирующая ВПЧ-инфекция, как отмечалось выше, приводит к тому, что геном вируса встраивается в геном клетки, что, кроме воздействия на геномный аппарат клетки, способствует повышенной экспрессии E5, E6, E7. Эти субстанции способствуют дальнейшим генетическим повреждениям и нарушению иммунного ответа. Кроме того, E5 угнетает 1 класс комплекса гистосовместимости и усиливает воспаление путем активации циклооксигеназы, которая усиливает простагландиновый каскад. E6 и E7 угнетают p53, что приводит к потере контроля над клеточным циклом и повышает риск неопластической трансформации. E7 повышает синтез ИЛ-1β, который в свою очередь стимулирует транскрипционный фактор (NF)-κB — ключевой модулятор перевода хронического воспаления в онкологический процесс.

Роль ВПЧ в развитии рака шейки матки

Следует отметить, что рутинное взятие материала для цитологического цервикального скрининга не всегда проводится качественно, что снижает чувствительность метода в диагностике патологии шейки матки. Тестирование при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) может помочь в ранней идентификации возможного повреждения клеток эпителия шейки матки, т. к. отмечена достаточно вы-

сокая корреляция между наличием инфекции и цитологическими изменениями. Так, среди пациенток с отсутствием интраэпителиальной цервикальной неоплазии по цитологическому исследованию у 11,2% был обнаружен ВПЧ, у 5,2% были выявлены реактивные доброкачественные воспалительные изменения [15]. Эти данные привлекают внимание к тому факту, что ВПЧ может обнаруживаться раньше, чем успеет вызвать какие-нибудь клеточные изменения, и за такими пациентками должно быть соответствующее наблюдение, должно проводиться лечение. Интересно, что ВПЧ-инфекция может протекать асимптомно, транзиторно, может наблюдаться самоизлечение под воздействием иммунной системы хозяина (отмечается в 80% наблюдений), без каких-либо клеточных повреждений. Установлено, что самопроизвольная элиминация ВПЧ наблюдается, как правило, в течение 30 мес. [15]. По данным S. De Sanjose (2007), примерно у 20% пациенток ВПЧ-инфекция имеет персистирующий характер, у 10% в итоге приводит к РШМ [11, 15]. Исследования показали, что наиболее онкогенными видами ВПЧ являются 16, 18, 31, 33, 39 и 45 типы, которые преобладают в Латинской Америке [16]. Например, 39 тип обуславливает плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени (low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)), при этом ассоциирован лишь с 3% РШМ по мировым данным [17]. А типы 16 и 18 наиболее часто ассоциируются с цервикальным канцерогенезом [18]. Также в исследовании показано, что изолированно один онкогенный тип ВПЧ характерен для LSIL, тогда как высокая степень дисплазии ассоциирована с комбинацией нескольких типов ВПЧ [18, 19].

Роль хламидийной инфекции в развитии РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Механизм самостоятельного подавления ВПЧ у большинства пациентов до конца не ясен, так же как окончательно не известны причины развития хронической ВПЧ-инфекции у отдельных индивидуумов. Для персистенции ВПЧ-инфекции необходимо воздействие дополнительных факторов, к которым относятся физические и химические агенты, гормональные нарушения, сопутствующие ИППП. В частности, считается, что *Chlamydia trachomatis* может интенсифицировать воспалительный ответ и/или усиливать повреждение эпителия [20]. В последние десятилетия получены данные о роли *Chlamydia trachomatis*, вызывающих длительный воспалительный процесс и ассоциированных с риском трансмиссии, и персистенции ВПЧ-инфекции, а также прогрессирования интраэпителиальной неоплазии [21]. Хламидийная инфекция часто обнаруживается изолированно или в ассоциации с ВПЧ у пациенток с измененными цитологическими мазками, что указывает на ассоциативную связь изменений цитологии с наличием ВПЧ и *Chlamydia trachomatis* и на роль обоих агентов в инициации канцерогенеза [19].

25% пациенток с хламидийной инфекцией жалуются на обильные влажалообразные выделения. Необходимо помнить, что данная инфекция вызывает не только воспалительные изменения, но и повреждения эпителиального покрова [21]. Инфекция в незрелых эндцервикальных клетках способствует эпителиальной трансформации клеток, называемой метаплазией. Метаплазия может рассматриваться как потенциальный фактор высокого риска ВПЧ инфицирования, т. к. данный вирус предпочтительно поражает метаплазированный эпителий [19, 22].

Хламидийная инфекция в зависимости от стадии может вызывать либо подавление апоптоза, либо гибель клетки [23]. В клетках, инфицированных хламидией, выявлено значитель-

ное уменьшение p-53. Таким образом, эти клетки становятся устойчивыми к стимулам апоптоза, например, ФНО-1 β .

В исследовании Z. Naivan et al. (2016) показана корреляция между частотой развития РШМ и рака яичников со снижением апоптоза [23]. В данной работе при анализе 33 исследований, включающих 4291 наблюдение пациенток с РШМ и 6728 здоровых лиц, было определено, что риск развития РШМ при одновременном инфицировании *Chlamydia trachomatis* и ВПЧ увеличивался 4-кратно (3,15; 5,16), а при наличии только хламидийной инфекции — на 61% (1,21; 2,15). А, как известно, хламидийная и ВПЧ-инфекция считаются наиболее распространенными ИППП [24–27]. По данным исследования Bosch et al., (2008), персистенция вирусной инфекции высокоонкогенных типов является важнейшим фактором риска развития РШМ [28]. И хотя РШМ развивается у небольшого количества женщин, инфицированных ВПЧ, интраэпителиальные неоплазии диагностируются довольно часто. Это, как показывают данные, зависит от типа вируса и некоторых других отягощающих факторов, которые увеличивают риск трансмиссии и персистенции ВПЧ, тем самым способствуя прогрессированию интраэпителиальной неоплазии [29–33].

Chlamydia trachomatis — потенциальный иммуноген, стимулирующий хроническое течение воспалительного процесса, что способствует быстрому иммунному ответу части лимфоцитов, ранее подвергшихся активации [34]. Хламидийная инфекция протекает, как правило, латентно благодаря часто встречаемой асимптоматической фазе, вызывая, однако, хронический воспалительный процесс, повреждая эпителиальные оболочки и, таким образом, способствуя развитию воспалительных заболеваний органов малого таза. В некоторых случаях инфекция может быть ассоциирована с цервикальной атипией и/или метаплазией, что, в свою очередь, может вести к неопластическим процессам [32].

Действительно, европейские популяционные исследования показали, что частота асимптоматического течения хламидийной инфекции составляет 1,7–17% в зависимости от социально-экономического статуса пациента [35]. Также многочисленными демографическими исследованиями в различных географических областях показали, что возраст до 25 лет является фактором предикции наличия хламидийной инфекции [36–38]. Недавно эти данные были включены в протоколы по предотвращению инфекций Центра по контролю и предотвращению заболеваний [39], хотя до сих пор продолжаются дебаты относительно того, каким образом происходит синергизм при параллельном существовании ВПЧ [31, 40].

В исследовании S. Bellaminutti et al. (2014) выявлена наибольшая частота хламидийной инфекции также у молодых пациенток — до 25 лет [22%], в то время как коинфекция с ВПЧ среди них достигает 45,8%. Это подтверждает тот факт, что возраст является важным фактором риска развития инфекции и ассоциирован с неопластическими процессами шейки матки [41]. Это подтверждают и данные D. Panatto et al. (2015), которые отметили частое сочетание хламидий и ВПЧ в более молодом возрасте: если в целом в популяции указанная комбинация обнаруживается у 57% пациенток, то среди женщин до 25 лет — у 69,7% [42].

Более того, показано, что хламидийная инфекция вызывает образование свободных радикалов, что повреждает клетки и способствует проникновению вируса. Также было определено более частое обнаружение хламидий у ВПЧ-по-

ложительных пациенток, чем у ВПЧ-отрицательных, причем более частое обнаружение было у юных пациенток — в возрасте до 18 лет [42].

Принимая во внимание результаты многочисленных научных работ относительно участия *Chlamydia trachomatis* в развитии патологии шейки матки, целесообразно расширять скрининг в отношении хламидийной инфекции, особенно в группах высокого риска: среди женщин до 25 лет, с ранним началом половой жизни, большим количеством половых контактов, а также длительными влажными выделениями для своевременной диагностики и лечения данной инфекции.

Роль микоплазменной и уреоплазменной инфекции в развитии рака шейки матки

Помимо хламидийной инфекции, вероятно, определенную роль в развитии патологии шейки матки могут играть некоторые виды рода *Mycoplasma*, которые способны плотно адгезироваться к эпителиальным клеткам урогенитального тракта или пенетрировать в них [43, 44]. Известно, что различные виды данного рода (*Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis* и т. д.) патогенетически связаны с отдельными заболеваниями репродуктивной системы [45–47]. Их пенетрация в эпителиальные клетки хозяина может приводить к нарушению нормального клеточного метаболизма, включая повреждение ДНК. Эти бактерии могут являться триггерами хронического воспаления урогенитального тракта. Микоплазма-модифицируемый канцерогенез имеет длительное латентное течение персистирующей хронической инфекции без острого цитопатического эффекта [48–50]. Lukis et al. (2006) предположили, что и *U. urealyticum* также может играть определенную роль в персистенции ВПЧ и инициации вирусного повреждения тканей [44].

M. Biernat-Sudolska et al. [2011] обследовали 305 пациенток, которые были разделены на 4 группы в соответствии с цитологической картиной. Всего ВПЧ был диагностирован у 156 женщин [40%], уреоплазменная инфекция обнаружена у 93 пациенток. Частота выявления ВПЧ у обследуемых пациенток варьировала в зависимости от цитологической картины. Так, при нормальной цитологии ВПЧ встретился у 0,5% женщин, при ASCUS — у 35%, при LSIL — у 42%, при HSIL — у 60%, при РШМ — у 93%. Уреоплазменная инфекция, соответственно, встречалась в 0,1% случаев при NILM, в 0,2% — при ASCUS, в 0,4% — при LSIL, в 0,8% — при HSIL, в 1% — при РШМ [51]. Таким образом, доля пациенток с уреоплазменной инфекцией достоверно возрасла с увеличением степени цитологической аномалии. Пациентки с ВПЧ были старше, чем пациентки без этой инфекции. Возраст же пациенток с уреоплазменной инфекцией был ниже, чем возраст здоровых женщин. У 58% пациенток с ВПЧ была обнаружена уреоплазменная инфекция [51]. Методом логистической регрессии было показано, что риск ВПЧ у инфицированных уреоплазменной инфекцией пациенток или перенесших данную инфекцию был в 4,7 раза выше, а риск ВПЧ-инфекции возрастал в 2,5 раза с возрастом. Данное исследование также показало роль ВПЧ в увеличении степени нарушения дифференцировки клеток и подтвердило его роль в развитии неоплазии эпителия шейки матки, в то время как роль мико-уреоплазменной инфекции в развитии РШМ еще обсуждается.

В исследованиях M. Biernat-Sudolska et al. (2011) было показано, что уреоплазменная инфекция встречалась

в 2 раза чаще при наличии высокоонкогенных типов ВПЧ. Таким образом, исследования подтвердили тесную корреляционную зависимость между *U. urealyticum* и ВПЧ [51]. Кроме того, Lukis et al. [2006] обнаружили увеличение частоты встречаемости уреоплазменной инфекции в зависимости от степени выраженности неопластических изменений [44], а Ekiel et al. [2009] показали, что *U. urealyticum* статистически чаще встречалась при высокоонкогенных типах ВПЧ и неопластических процессах шейки матки [52].

Эти данные свидетельствуют о том, что *U. urealyticum* потенцирует онкоактивирующее действие ВПЧ [51]. Интересно, что *U. parvum* при наличии РШМ практически не встречалась. Также было установлено, что у больных РШМ не были обнаружены виды *M. genitalium* и *M. hominis*, хотя в других группах они обнаруживались. Это доказывает, что указанные микроорганизмы, по данным авторов, не имеют существенного значения для онкогенеза. Возможно, эти виды играют определенную роль на ранних стадиях ВПЧ-инфекции, способствуя инвазии и персистенции, а не на этапе развития предраковых и раковых поражений шейки матки. Тем не менее Pisani et al. [1999] подчеркивают связь микоплазменной инфекции и ВПЧ [53].

Так, по данным ряда исследований, микоплазменная инфекция также может быть кофактором негативного воздействия на эпителиальные ткани путем прямого деструктивного действия на эпителий и/или подавления элементов врожденного иммунитета, что повышает восприимчивость к персистенции и суперинфекции, а далее, при хроническом течении, может вызывать хромосомные повреждения. Ранее была описана связь между наличием микоплазменной инфекции и развитием доброкачественной патологии клеток предстательной железы, что было показано в исследовании Namiki et al. (2009) [54]. A Zhang et al. (2010) обнаружили микоплазменную инфекцию у 55% больных гастроинтестинальным раком и у 45,5% больных раком другой этиологии [55]. Sasaki et al. (1995) продемонстрировали похожие результаты и обнаружили микоплазмы у 59,3% больных раком яичников и у 48% раком желудка [56]. Толл-подобные рецепторы предназначены для идентификации в том числе и продуктов метаболизма микоплазм. Иммунная система обеспечивает антимикробный противовоспалительный эффект. Дисбаланс между Th1 и Th2 приводит к угнетению процесса апоптоза и усилению пролиферации. Также в исследованиях было показано, что микоплазменная инфекция может вызывать и геномные поломки, изменения иммунной системы в результате дополнительной антигенной стимуляции [57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования последних лет показывают тесную связь между повреждением ткани и риском прогрессирования онкологического процесса. В этой связи необходимо рекомендовать ПЦР-диагностику ВПЧ и хламидий, а также мико-уреоплазменной инфекции вкупе с цитологическим скринингом, что будет способствовать ранней идентификации патологического процесса и своевременной адекватной патогенетической антибактериальной терапии. Такой подход поможет не только снизить частоту воспалительных заболеваний органов малого таза и уменьшить число случаев бесплодия, но и реально повлиять на возникновение РШМ. ▲

Статья опубликована при поддержке компании «Астеллас».

Литература/References

- Brighenti M., Dozza T.G., Martins T.R. et al. Prevention cervical cancer: association of cytological changes and detecting HPV with PCR method. J Bras Doencas Sex Trasm. 2010;22:135–140.
- INCA — Institute National Camcer Jose Alencar Gomes da Silva. URL:inca.gov.br/estimativa/2014.
- Schiffman M., Solomon D. Cervical-cancer screening with human papillomavirus and cytologic contesting. New Engl J Med. 2010;369:2324–2331.
- Batista J.E., Monteiro S.G., Moraes O.K. et al. Infection, associated with HPV in genesis of cervicitis Rev Pesc Saude. 2014;15:217–222.
- Martins M., Boer C.G., Svidzinski T.E. Papanicolae method in diagnosis of cervico-vaginites. Rev Bras Anal Clin. 2007;39:217–221.
- Campos A.C., Freitas Junior R., Ribeiro L.F. et al. Prevalence of vulvovaginitis and bacterial vaginosis in patients with koilocytosis Sao Paulo J Med. 2008;126:333–336.
- Muvunyi C.M., Dhont N., Verhelst R. et al. Evaluation of a new multiplex polymerase chain reaction assay for the simultaneous detection of 7 sexually transmitted disease pathogens Diagn Microbiol Infect Dis. 2011;71:27–39.
- Rodrigues A.D., Cantarelli V.V., Frantz M.A. et al. Role of PCR method in diagnosis of HPV infection J Bras Patol Med Lab. 2012;45:457–461.
- Fernandes J.V., Medeiros Fernandes T.A.A., De Zeveda J.C.V. 2014 Link between chronic inflammation and human papillomavirus-induced carcinogenesis Oncology letters. 2015;9:1015–1026. DOI: 10.3892/ol.2015.2884.
- Adefuye A., Sales K. Regulation of inflammatory pathways in cancer and infectious disease of the cervix. Scientifica (Cairo). 2012;548:150.
- Abreu A.J., Souza R.P., Gimenes F. A review of methods for detect human papillomavirus infection. Virol J. 2012;9:262.
- Fernandes J.V. Link between chronic inflammation and human papillomavirus-induced carcinogenesis. Oncology letters. 2015;9:1015–1026. DOI: 10.3892/ol.2015.2884.
- Smith J.S., Munoz N., Herrero R. et al. Evidence for Chlamydia trachomatis as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer in Brazil and the Philippines. J Infect Dis. 2002;185:324–331.
- Carter J.R., Ding Z., Rose B.R. HPV infection and cervical disease: a review. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2011;51(Suppl. 2):103–108.
- De Sanjose S., Diaz M., Castelsague X. et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical papillomavirus DNA in women with normal cytology. Lancet Infect Dis. 2007;7:453–457.
- Barcellos R.B., Almeida S.E., Sperhake R.D. et al. Evaluation of a new method microplate colorimetric hybridization genotyping assay for human papillomavirus. J Virol Method. 2011;177:38–43.
- Clifford G.M., Rana R.K., Franceschi S. et al. Human papillomavirus genotype distribution in a low-grade cervical lesions Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005;14:1157–1164.
- Entiauspe L.G., Teixeira L.O., Mendoza-Sessi. et al. Human papillomavirus infection in Brazil Rev Soc Bras Med Trop. 2010;43:260–263.
- Wohlmeister D., Renz Barreto V.D., Etges Helfer V. et al. Association of human papillomavirus and Chlamydia trachomatis with intraepithelial alterations in cervical samples. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2016;111(Suppl. 2):106–113.
- Schmitt M., Depuydt C., Stalpaert M. et al. Bead-based multiplex sexually transmitted diseases profiling. J Infect. 2014;69:123–133.
- Bellaminutti S., Seraceni S., de Seta F. et al. HPV and Chlamydia trachomatis co-detection in young asymptomatic women from high incidence area for cervical cancer J Med Virol. 2014;86:1920–1926.
- Deluca C.D., Basiletti L., Schelover E. et al. Chlamydia trachomatis as a probable in human papillomavirus infection in aboriginal women from northeastern. Argentina Braz J Infect Dis. 2011;15:567–572.
- Haivan Z., Zhaojun S., Hiu L. et al. Chlamydia trachomatis infection-association risk of cervical cancer. Meicine. 2016;95(Suppl. 13):11–19.
- Bosch F.X., Tsu V., Voster A., Van Damme P., Kane M.A. Reframing cervical cancer prevention. Expanding the field towards prevention of the human papillomavirus infections and related diseases. Vaccine. 2012;30:1–11.
- Forman D., de Martel C., Lacey C.J. et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. Vaccine. 2012;30:12–23.
- Fernandez-Benitez C., Mejuto-Lopez P., Otero-Guerra L. et al. Prevalence of genital Chlamydia trachomatis infection among young men and women in Spain. BMC Infect Dis. 2013;13:388.
- Gottlieb S.L., Xu F., Brunham R.C. Screening and treating Chlamydia trachomatis genital infection to prevent pelvic inflammatory disease: interpretation of findings from randomized controlled trials. Sex Transm Dis. 2013;2:97–102.
- Bosch F.X., Burchell A.N., Schiffman M. et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. Vaccine. 2008;26:1–16.
- Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. Nat Rev Cancer. 2002;2 (Suppl. 5):342–350.
- Samoff E., Koumans E.H., Markovitz L.E. et al. Association of Chlamydia trachomatis with high-risk types of human papillomavirus in a cohort of female adolescents Am J Epidemiol. 2005;162:668–675.
- Silins I., Ryd W., Strand A. et al. Chlamydia trachomatis infection persistence of human papillomavirus. Int J Cancer. 2005;116:110–115.
- Luostarinen T., Namujju P.B., Merikukka M. et al. Order of HPV/Chlamydia infections and cervical high-grade precancer risk: a case-cohort study. Int J Cancer. 2013;133:1756–1759.
- Shew M.L., Ermel A.C., Weaver B.A. et al. Association of Chlamydia trachomatis infection with re-detection of Human Papillomavirus after apparent clearance. J Infect Dis. 2013;208:1416–1421.
- Choroszu-Krol I.C., Frei-Madrzac M., Jama-Kmiecik A. Characteristics of the Chlamydia trachomatis species-immunopathology and infections Abv Clin Exp Med. 2012;21:799–808.
- Cooksey C.M., Berggren E.K., Lee J. Chlamydia trachomatis infection in minority adolescent women: a public health challenge. Obstet Gynecol Surv. 2010;11:729–735.
- Nelson H.D., Helfand M. Screening for Chlamydia infection. Am J Prev Med. 2001;20:95–107.
- Simonetty A.C., Melo J.H., De Souza P.R. et al. Immunological host profile for HPV and Chlamydia Trachomatis, a cervical cancer cofactor. Microbes Infect. 2009;11:435–442.
- Haggerty C.L., Taylor G.S. et al. Risk of sequelae after Chlamydia Trachomatis genital infection in women. J Infect Dis. 2010;201:134–155.
- Workowski K.A., Berman S. Centers for disease control and prevention sexually transmitted diseases treatment guidelines. Clin Infect Dis. 2011;53:59–63.
- Idahl A., Lundin E., Elgh F. et al. Chlamydia Trachomatis, Mycoplasma genitalium, Neisseria gonorrhoeae, human papillomavirus and polyomavirus are not detectable in human tissue with epithelial ovarian cancer, borderline tumor or benign conditions. Am J Obstet Gynecol. 2010;202:71.
- Bellaminutti S., Seraceni S., De Seta F. et al. HPV and Chlamydia trachomatis co-detection in young asymptomatic women from high incidence area of cervical cancer. J Med Virol. 2014;86:1920–1925. DOI: 10.1002/jmv.
- Panatto D., Amicizia D., Bianchi S. et al. Chlamydia trachomatis prevalence and chlamydia/HPV co-infection among HPV-unvaccinated young Italian female with normal cytology Human Vaccines and Immunotherapeutics. 2015;11:270–276. DOI: 10.4161/hv.36163.
- Madhu J., Charu G., Mohan K. Sexually transmitted diseases and carcinogenesis. J Obstet Gynecol Ind. 2004;54(1):73–76.
- Lukic A., Canzio C., Patella A. et al. Determination of cervicovaginal microorganisms in women with abnormal cervical cytology: the role of Ureaplasma urealyticum. Anticancer Res. 2006;26(Suppl. 6C):4843–4849.
- Taylor-Davidson D., Ainsworth J., McCormac W. Sexually transmitted diseases. 3-rd ed, N York. Chapter, Genital mycoplasmas in sexually transmitted diseases. 2002;8:533–548.
- Zdrodowska-Stefanov B., Kozowska W.M., Ostaszewska-Puchalska I., Bullhak-Kozioł V. et al. Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis infection in women with urogenital diseases. Adv Med Sci. 2006;51:250–253.
- Ekiel A.M., Jozwiak J., Martirosian J. et al. Mycoplasma genitalium: a significant urogenital pathogen. Med Sci Monit. 2009;15(Suppl. 4):102–106.
- Tsai F., Wear D.J., Shih J.W.K. et al. Mycoplasmas and oncogenesis: persistent infection and multistage malignant transformation. Proc Natl Acad Sci USA. 1995;92:10197–10291.
- Zhang S., Wear D.J., Lo S.C. Alteration of gene expression of cultured human prostatic and cervical cell FEMS Immunol Med. 2000;27(Suppl. 1):43–45.
- Huang S., Li J.Y., Wu J. et al. Mycoplasma infections and human carcinomas. World J Gastroenterol. 2001;7(Suppl. 2):266–269.
- Biernat-Sudolska M., Szostek S., Rojcz-Zakrzewska D. et al. Concomitant infections with human papillomavirus and various mycoplasma and ureaplasma species in women with cervical abnormal cytology. Adv Med Sci. 2011;96:299–300. DOI: 10.2478/v10039-011-0028-9.
- Ekiel A.M., Jozwiak J., Martirosian G. et al. Mycoplasma genitalium: a significant urogenital pathogen? Med Sci Monit. 2009;15 (Suppl. 4):102–106.
- Pisani S., Gallinelli C., Seganti L. et al. Detection of viral and bacterial infections in women with normal and abnormal colposcopy. Eur J Gynaecol Oncol. 1999;20(Suppl. 1):69–73.
- Namiki K., Goodson S., Porvasnik S. et al. Persistent exposure to Mycoplasma infection induces malignant transformation of human prostate cells. PLoS One. 2009;4 (Suppl. 9):6872–6881.
- Zhang S., Tsai S., Lo S.C. Alteration of gene expression profiles during mycoplasma — induced malignant cell transformation. BMC Cancer. 2016;6:116.
- Sasaki H., Igaki H., Ishizuka T. et al. Presence of Streptococcus DNA sequence in surgical specimen in gastric cancer. Jpn J Cancer Res. 1995;86 (Suppl. 9):791–794.
- Elhadi Farag M.A., Walid A.A.M., Azzazi A. Association between genital mycoplasma and cervical squamous cell atypia. Middle East Fertility society J. 2013;18:241–246.
- Braaten K.P., Laufer M.R. Human Papillomavirus Related Diseases and HV Vaccine. Rev obstet Gynecol. 2008;1:2–10.

Сведения об авторе: Доброхотова Юлия Эдуардовна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета. ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117049, Россия, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 8. Контактная информация: Доброхотова Юлия Эдуардовна, e-mail: pr.dobrohotova@mail.ru. Прозрачность финансовой деятельности: автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Конфликт интересов отсутствует. Статья поступила 04.09.2018.

About the author: Yulia E. Dobrokhotova — MD, professor, senior doctorate in medical sciences, Head of Department of Obstetrics and Gynecology. Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University. 8-10, Leninsky Pr., Moscow, 117049, Russian Federation. Contact information: Yulia E. Dobrokhotova, e-mail: pr.dobrohotova@mail.ru. Financial Disclosure: author has not a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 04.09.2018.