Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области
«Московский областной научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии»

На правах рукописи

НАБИЕВА
ВУСАЛА НАЗИМ КЫЗЫ

ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВОВ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКСЦИЗИОННЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н., профессор РАН Зароченцева Н.В.

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ…… 5

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К МОНИТОРИНГУ И ПРОФИЛАКТИКЕ РЕЦИДИВОВ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ ПОСЛЕ ЭКСЦИЗИОННЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) ……. 13

1.1. CIN: терминология, классификация, эпидемиология, этиопатогенез, диагностика и лечение …….. 13

1.2. Рецидивы CIN после лечения: распространенность и факторы риска 19

1.3. Мониторинг пациентов после эксцизионных методов лечения CIN 24

1.4. Вакцинация против папилломавирусной инфекции: современные представления …… 32

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ …… 40

2.1. Критерии включения больных ……. 40

2.2. Дизайн исследования ...…… 40

2.3. Возраст пациенток ……. 43

2.4. Анамнестические данные …… 44

2.4.1. Сопутствующие заболевания и табакокурение …….. 44

2.4.2. Половой дебют, контрацепция, беременность и роды …….. 48

2.5. Специальные методы исследования …… 53

2.5.1. Тестирование на ВПЧ ……... 53

2.5.2. Микробиологические исследования …… 54

2.5.3. Цитологическое исследование ……. 55

2.5.4. Расширенная кольпоскопия …….. 57

2.5.5. Биопсия шейки матки и гистологическое исследование ……... 59

2.6. Методы статистической обработки ……. 59

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРЕДОПЕРАЦИОННОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ, ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО НАБЛЮДЕНИЯ РЕТРОСПЕКТИВНОЙ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОК ……. 61

3.1. Виды оперативного лечения ……. 61

3.2. Результаты предоперационного обследования ..…….……... 62

3.2.1. Носительство и персистирование ВПЧ …...…… 62

3.2.2. Микробиологические исследования ……..…….. 66

3.2.3. Цитологическое исследование ……. 66

3.2.4. Расширенная кольпоскопия …….. 67

3.2.5. Биопсия шейки матки и гистологическое исследование ..……. 69

3.3. Послеоперационные гистологические результаты …… 69

3.4. Результаты послеоперационного наблюдения ……... 73

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРЕДОПЕРАЦИОННОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ, ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО НАБЛЮДЕНИЯ ПРОСПЕКТИВНОЙ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОК ...…….. 85

4.1. Виды оперативного лечения ……. 85

4.2. Результаты предоперационного обследования ..…….……... 86

4.2.1. Носительство и персистирование ВПЧ …...…… 86

4.2.2. Микробиологические исследования ……..…….. 90

4.2.3. Цитологическое исследование ……. 91

4.2.4. Расширенная кольпоскопия …….. 91

4.2.5. Биопсия шейки матки и гистологическое исследование ..……. 93

4.3. Послеоперационные гистологические результаты …… 93

4.4. Результаты послеоперационного наблюдения ……... 98

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ВПЧ… 103

ЗАКЛЮЧЕНИЕ …… 123

ВЫВОДЫ ……..……. 125

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ...……... 127

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ ……..... 128

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ …… 129

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Рак шейки матки (РШМ) является одним из наиболее распространенных злокачественных опухолей в мире, занимая 4-е место среди всех видов рака у женщин и 7-е место в целом по всему населению. При этом во всем мире от РШМ каждые 2 минуты умирает 1 женщина, а в среднем в год от РШМ погибает 311 тыс. женщин [94; 99; 109; 181]. В Российской Федерации РШМ занимает 2-е место по распространенности среди злокачественных новообразований у женщин в возрасте до 45 лет и 1-е – по количеству потерянных лет жизни (продолжительность жизни заболевших женщин в среднем снижается на 26 лет) [18].

К заболеваниям шейки матки, предшествующим инвазивному РШМ, или предраковым заболеваниям шейки матки, относятся дисплазии эпителия I–III степени выраженности – цервикальные интраэпителиальные неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia, CIN). По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире распространенность CIN I степени (CIN I) составляет около 30 млн. случаев, а CIN II-III степени (CIN II-III) – 10 млн. [17; 42; 73]. При CIN I практически у всех пациенток возможно активное наблюдение с использованием цитологического исследования и кольпоскопии, а при CIN II-III, как правило, применяются различные варианты эксцизионного лечения. В настоящее время для лечения CIN используют методы аблации (деструкции) и методы эксцизии (иссечение). Предпочтение, безусловно, следует отдавать эксцизионным методам лечения (петлевая эксцизия или конизация), а не деструктивным, поскольку первые позволяют получить биоматериал, пригодный для гистологического исследования, что гарантирует врачу объективные данные о стадии патологического процесса [132].

Частота остаточных поражений/рецидивов после эксцизионного лечения CIN составляет 5–23%, а большинство из них возникает в течение первых 2 лет [128; 177].

Факторами риска рецидива CIN после применения эксцизионных методик

считают позитивный край резекции, поражение крипт и персистирующий или вновь приобретенный вирус папилломы человека (ВПЧ) [37; 153; 166]. С учетом этого для снижения вероятности рецидивов CIN важнейшее значение имеет комбинированное лечение CIN с применением противовирусных препаратов, что позволяет добиться уменьшения количества реплицирующегося ВПЧ. Показателем эффективности терапии является снижение вирусной нагрузки в зоне трансформации до эксцизионных манипуляций на шейке матки и уменьшение числа рецидивов после лечения [6; 8].

С 2006 года в мире с целью первичной профилактики ВПЧ – ассоциированных раков применяется вакцинация против ВПЧ. В зарубежных исследованиях получены результаты, указывающие на возможность снижения риска рецидива CIN после вакцинации против ВПЧ [128; 175; 199].

В отечественной литературе опубликованных работ по применению вакцины с целью профилактики повторного инфицирования ВПЧ после применения эксцизионных методов лечения нет.

Несмотря на достаточно большое число исследований, посвященных оценке роли различных факторов в развитии рецидива CIN после лечения, к настоящему времени не разработаны оптимальные подходы к профилактике таких рецидивов при различных клинических ситуациях, в том числе по использованию вакцинации против CIN, не выяснена значимость других, помимо статуса хирургического края и ВПЧ, факторов риска рецидива, не определена степень взаимного влияния разных факторов риска на увеличение вероятности возникновения рецидива.

Таким образом, с учетом вышеуказанных обстоятельств актуальным представляется проведение настоящего исследования, направленного на совершенствование профилактики рецидивов CIN после эксцизионных методов лечения.

Степень разработанности темы.

Научная дискуссия о причинах развития рецидивов CIN продолжается. Обсуждаются вопросы персистенции ВПЧ у пациенток с CIN после эксцизий и

конизаций шейки матки, а также возможность нового инфицирования ВПЧ таких пациенток. В связи с этим рассматривается использование вакцины против ВПЧ у инфицированных женщин [59; 71; 114; 154; 155; 185]. Для объяснения возможной эффективности вакцинации инфицированных ВПЧ предложено несколько гипотез. Одна из них заключается в том, что вакцинация против ВПЧ может обеспечить перекрестную защиту от других штаммов ВПЧ, воздействию которых пациенты ранее не подвергались, тем самым предотвращая новые инфекции [68; 116]. Согласно другой гипотезе, хирургическое лечение CIN позволяет уменьшить местный воспалительный ответ, вызвать более выраженный и устойчивый местный иммунитет и восстановить микробиоценоз, и на этом фоне адъювантная послеоперационная вакцина против ВПЧ может быть эффективной в предотвращении персистирующей и повторной инфекции ВПЧ [75; 108; 130]. К настоящему времени проведены единичные зарубежные работы о возможности профилактической вакцинации с целью предупреждения нового инфицирования, свидетельствующие о снижении частоты рецидивов CIN после эксцизионного лечения [56; 57; 167; 168]. Однако вследствие малого числа исследований нет достаточных доказательств для рекомендаций в широкую клиническую практику адъювантной вакцинации против ВПЧ после оперативного лечения CIN. Это обстоятельство диктует необходимость и востребованность продолжения соответствующих исследований в данном направлении.

Цель исследования: Улучшение результатов лечения CIN путем снижения частоты рецидивов за счет постэксцизионного применения вакцинации против ВПЧ.

Задачи исследования:

1. Изучить причины рецидивов CIN у женщин после применения эксцизионных методов лечения.
2. Изучить инфицированность ВПЧ с определением типа и вирусной нагрузки у женщин после применения эксцизионных методов лечения.
3. Определить состояние микробиоценоза и роль урогенитальной инфекции в развития рецидива CIN.

4. Разработать тактику введения пациенток с CIN с целью снижения рецидивов.
5. Оценить эффективность предложенных подходов по профилактике рецидивов CIN.

Научная новизна. Впервые в Российской Федерации проведено проспективное исследование возможностей использования вакцинации против ВПЧ у пациенток с CIN после выполнения оперативного лечения с помощью эксцизионных методов.

Изучены причины и сроки возникновения рецидивов CIN после эксцизионных методов лечения.

Получены новые научные данные, подтверждающие высокую эффективность применения в адъювантном режиме квадривалентной вакцины против ВПЧ после эксцизионного лечения CIN в отношении снижения частоты повторного инфицирования ВПЧ и уменьшения случаев развития резидуальных и рецидивных форм CIN.

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретическая значимость заключается в том, что установлены закономерности течения CIN после эксцизионного лечения в зависимости от использования адъювантной вакцинации против ВПЧ. Выявлены характер и степень влияния вакцинации против ВПЧ после оперативного лечения на инфицированность ВПЧ в послеоперационном периоде. Определена корреляция между исходами оперативного лечения CIN с помощью эксцизионных методов и адъювантным применением квадривалентной вакцины против ВПЧ.

Практическая значимость заключается в том, что оценены клинические масштабы выгоды возможного внедрения данного подхода к лечению пациенток с CIN. Разработаны рекомендации по методике проведения адъювантной вакцинации против ВПЧ, послеоперационного мониторинга пациенток и оценке эффективности проведенного лечения. Получены результаты, которые могут быть внедрены на всех уровнях оказания медицинской помощи при CIN и будут способствовать снижению количества женщин с рецидивом CIN и повышенным

риском развития инвазивного РШМ. Данные настоящего исследования могут служить основой для разработки национальных клинических протоколов и стандартов по ведению пациентов с CIN. При реализации результатов исследования возможна высокая экономическая и социальная эффективность.

Методология и методы исследования. Настоящее исследование проведено на базе государственного бюджетного учреждения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (директор – д.м.н., проф., Заслуженный врач Российской Федерации Петрухин В.А.). Исследование включало ретро- и проспективные элементы и было направлено на оценку результатов оперативного лечения 150 пациенток с CIN I-III с помощью эксцизионных методов и роли адъювантной вакцинации против ВПЧ:

- ретроспективный анализ выполнен у 90 пациенток, у которых после эксцизионного лечения CIN не проводили вакцинацию против ВПЧ (группа I);
- проспективное обследование проведено у 60 пациенток, которые после эксцизионного лечения CIN получили вакцинацию против ВПЧ (группа II).

Пациентки обеих групп подвергались послеоперационному обследованию через 3, 6, 12, 18 и 24 месяца после операции, а в дальнейшем – ежегодно. Сроки послеоперационного наблюдения пациенток проспективной группы составляли от 6 до 93 месяцев (медиана – 34 месяца), ретроспективной группы – от 6 до 202 месяцев (медиана – 54 месяца).

У всех пациенток проведено полное клинико-диагностическое обследование для морфологической верификации и уточнения степени выраженности CIN и выявления сопутствующей патологии, выполнено оперативное лечение с использованием одной из эксцизионных методик (петлевой эксцизии или конизации шейки матки) и осуществлено послеоперационное наблюдение с регулярным проведением контрольного обследования. Разработана карта наблюдения пациенток для внесения всех сведений об анамнезе, результатах объективного обследования и специальных методов исследования до и после проведения оперативного лечения. Перед началом исследования все пациентки подписывали информированное

согласие на участие в исследовании, содержащее всю доступную информацию о возможных осложнениях для здоровья, возникающих вследствие проводимого исследования или медицинских процедур. Протокол исследования и текст информированного согласия соответствуют основам законодательства Российской Федерации и одобрены этическим комитетом Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии.

Положения, выносимые на защиту:

1. Наиболее выраженную корреляцию с повышенным риском возникновения рецидива CIN после эксцизионных методов лечения имеют следующие факторы:
   - положительный хирургический край резекции (43,2%);
   - поражение эндоцервикальных крипт (41,3%);
   - высокая степень поражения CIN в момент выполнения оперативного вмешательства (31,7%);
   - новое инфицирование ВПЧ (43,8%);
   - персистенция ВПЧ (34,5%);
   - наличие ИППП (32,4%);
   - зона трансформации III типа (31,5%);
   - бактериальный вагиноз (31,4%);
   - возраст старше 35 лет (33,8%);
   - поражение 16 и/или18 генотипом ВПЧ (72,0%).
2. Адъювантное использование квадривалентной вакцины против ВПЧ является эффективным подходом к снижению неудач после эксцизионного лечения пациенток с CIN и позволяет достоверно снизить частоту резидуальных форм CIN в течение 12 месяцев после операции с 13,3% до 1,7%, рецидивных форм после 12 месяцев – с 34,6% до 3,3%.
3. Эффект адъювантной вакцинопрофилактики заключается в предотвращении повторного инфицирования вакцинными штаммами ВПЧ высокого онкогенного риска (16 и 18 генотипов), а также в существенном снижении вероятности инфицирования генотипами ВПЧ – с 13,3% до 6,7%.

4. Введение первой дозы квадривалентной вакцины против ВПЧ (перед выполнением эксцизионного лечения или через неделю после него) не оказывает существенного влияния на результаты лечения пациенток с CIN.

Степень достоверности и апробация результатов работы. Корректное использование современных методик статистической обработки полученных данных, наличие двух групп пациентов для сравнения альтернативных подходов к лечению данного заболевания, достаточный для анализа объем выборок пациентов в каждой из выделенных групп, длительные сроки послеоперационного наблюдения для оценки результатов исследования служат аргументами в пользу того, что представленные результаты настоящей работы имеют высокую доказательную базу и степень достоверности.

Основные положения работы доложены и обсуждены на следующих научных конференциях: XXI Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и Дитя – 2020» (Москва, 28–30 сентября 2020 года); V Национальный научно-образовательный конгресс «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы» (Москва, 17–19 февраля 2021 года); XXVII Всероссийский Конгресс с международным участием и специализированной выставочной экспозицией (Москва, 21–23 апреля 2021 года); V Международный Междисциплинарный Саммит «Женское Здоровье» (Москва, 23–26 мая 2021 года); XXII Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и Дитя – 2021» (Москва, 29 сентября – 1 октября 2021 года). Апробация диссертации состоялась на заседании Ученого совета государственного бюджетного учреждения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (21.06.2022 г.).

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором лично проведено клиническое и инструментальное обследование пациенток, принято участие в выполнении оперативных вмешательств, осуществлен послеоперационный мониторинг пациенток, выполнено копирование и хранение данных из первичной документации, систематизация, статистическая обработка и анализ полученных данных. Участие автора в сборе первичного

материала и его обработке – 95%, обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы – 100%. Все научные положения и выводы, представленные в диссертации, автором получены лично.

Публикации

По результатам исследования опубликовано 9 научных работ, в том числе 7 работ – в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты работы внедрены в практику работу амбулаторных и стационарных подразделений государственного бюджетного учреждения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии».

Объем и структура работы

Материалы диссертации изложены на 152 страницах формата А4 текста компьютерного набора, включают 37 рисунков и 48 таблиц. Диссертация включает следующие структурные элементы: титульный лист, оглавление, введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты предоперационного обследования и послеоперационного мониторинга сравниваемых групп, обсуждение результатов исследования, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы. Список литературы включает 202 источника, из которых 52 отечественных и 150 зарубежных работ.

ГЛАВА 1.
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К МОНИТОРИНГУ И ПРОФИЛАКТИКЕ РЕЦИДИВОВ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ ПОСЛЕ ЭКСЦИЗИОННЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ
(Обзор литературы)

1.1. CIN: терминология, классификация, эпидемиология, этиопатогенез, диагностика и лечение

CIN является предраковым диспластическим состоянием шейки матки и представляет собой патологический процесс, при котором в эпителии появляются клетки с различной степенью атипии и нарушается способность клетки к дифференцировке [11; 17; 47; 189].

Существует несколько классификаций и терминологических вариантов предраковых состояний шейки матки. Термин «дисплазия» для обозначения пролиферативных процессов в эпителии впервые был предложен в 1962 году J.W. Reagan и S.F. Patten Jr. [170], а затем утвержден Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 1972 году. Данный термин наиболее распространен в нашей стране. В 1973 году R.M. Richart введен термин «CIN», а подобные поражения подразделены на три стадии: CIN I, включающую недифференцированные клетки на протяжении одной трети расстояния от базальной мембраны до поверхности эпителия, соответствует легкой дисплазии; CIN II – на протяжении двух третей этого расстояния, соответствует умеренной дисплазии; CIN III – на протяжении более чем двух третей толщи эпителиального пласта, соответствует тяжелой дисплазии и карциноме *in situ*. Объединение тяжелой дисплазии и карциномы *in situ* в одну категорию обусловлено сложностью их дифференцировки [174].

В 1988 году в городе Бетесда (США) разработана, а в 2001 году модифицирована (последнее обновление в 2015 году) другая классификация (The Bethesda System), основанная на использовании термина «плоскоклеточное

интраэпителиальное поражение» (Squamous Intraepithelial Lesion – SIL). В ней выделяют SIL низкой и высокой степени, а также инвазивный рак. SIL низкой степени (LSIL) включают изменения, связанные с папилломавирусной инфекцией (ПВИ) и CIN I; SIL высокой степени (HSIL) – CIN II, CIN III и внутриэпителиальный рак. Для обозначения клеточных изменений, трактовка которых затруднена, введен термин ASCUS (atypical squamous cell so fun determined significance) – «клетки плоского эпителия с атипией неясного значения». При этом ASCUS у женщин репродуктивного возраста характеризуется определенными критериями, и наиболее принципиальным является размер ядра в сравнении со средним размером ядра плоской клетки или плоской метаплазированной клетки. Размеры ядра клетки ASCUS в 2,5–3 раза больше среднего размера плоской клетки или в 1,5 раза больше ядра зрелой метаплазированной клетки [188; 191]. Данную классификацию применяют в цитологии при скрининговых программах. Она направлена на стандартизацию результатов цитологического теста по Папаниколау (Пап-тест) в целях облегчения их трактовки.

По различным оценкам, распространенность в мире LSIL составляет около 30 млн. случаев, а HSIL – 10 млн. случаев [17; 73].

К настоящему времени доказано, что возбудителем предраковых процессов шейки матки и РШМ служит ВПЧ. Согласно таксономической классификации, данный вирус до 2002 года входил в семейство Papovaviridae, а затем был выделен в отдельное семейство Papillomaviridae, состоящее в настоящее время из 16 родов. Он представляет собой широко распространенный, относительно небольших размеров и термостабильный вирус, содержащий двуцепочечную ДНК. Основным путем его передачи является половой. Однако, благодаря устойчивости вируса к воздействию внешних факторов, он может передаваться при прямом и даже непрямом бытовом контакте [36; 49; 78; 165; 194].

По данным ВОЗ, ежегодно в мире диагностируется около 2,5–3 млн. новых случаев инфицирования ВПЧ, и к настоящему времени число таких инфицированных составляет более 660 млн. [17].

Данный вирус остается в числе основных причин развития онкологических заболеваний как у женщин, так и у мужчин. Во всем мире инфекция ВПЧ вызывает до 4,5% (640000 случаев) всех новых случаев рака (8,6% у женщин; 0,9% у мужчин) [6; 24; 25; 33; 70; 110].

Известно около 200 типов ВПЧ, из которых более 40 типов ассоциированы с поражением аногенитальной области. ВПЧ разделяют на генотипы низкого и высокого онкогенного риска. К последним относятся 13 типов: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 и 68 типы. К группе потенциально высокого онкогенного риска относятся 53, 66, 70, 73 и 82 типы. При этом ВПЧ 16 и 18 типов являются наиболее вирулентными генотипами высокого риска, вызывающими около 70% всех инвазивных видов РШМ в мире [23; 27; 29; 32; 48; 119; 120; 146; 156]. Среди пациенток с CIN различной тяжести примерно в 65–80% наблюдений выявляется ВПЧ высокого онкогенного риска [2; 3; 35; 42; 43].

ВПЧ наиболее распространен среди сексуально активных молодых женщин в возрасте от 18 до 30 лет, с резким снижением распространенности после 30 лет. Хотя РШМ чаще встречается у женщин в возрасте 35 лет и старше, это позволяет предположить, что инфекция возникает в более молодом возрасте с медленным прогрессированием в рак в более старшем возрасте [5; 150]. Объяснить это можно тем, что прогрессия от клеточных изменений, связанных с ВПЧ-инфекцией, до развития РШМ занимает 10–40 лет (реже – 1–2 года) [17; 30].

Выделяют 2 варианта течения ПВИ: 1) транзиторное (выявление ВПЧ в течение непродолжительного периода, в среднем 3–6 мес., иногда до 1–2 лет, с последующей элиминацией вируса и отрицательными результатами исследования методом полимеразной цепной реакции). У женщин 15–25 лет 80% всех случаев ВПЧ-инфекции являются транзиторными; 2) персистирующее (троекратное 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) [118]. У женщин более старших возрастов цервикальная ВПЧ-инфекция ассоциируется с персистированием, а именно персистирующая онкогенная ВПЧ-инфекция является главным этиологическим фактором развития

CIN и формирования инвазивного РШМ [14; 28; 31; 51].

В процессе формирования CIN ВПЧ высокого канцерогенного риска поражает стволовые клетки, располагающиеся не под плоским эпителием, а в переходной зоне, под цилиндрическим эпителием зоны трансформации и эндоцервикальных крипт. Вирус использует для размножения процессы плоскоклеточной метаплазии, в том числе запуская ее в эндоцервикальных криптах. ВПЧ инициирует здесь пролиферацию незрелых плоскоэпителиальных клеток с последующим возможным нарастанием 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 эписомной, так и в интегрированной форме вирусный геном может быть функционально неактивным. Процесс активации вируса продолжает изучаться. Одним из таких кофакторов является наличие сопутствующей вирусной инфекции, прежде всего, вируса простого герпеса 2-го серотипа. 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, в свою очередь, зависит от Lactobacillus spp., влияет на процесс плоскоклеточной метаплазии. 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 инвазивного РШМ. Определенную роль в развитии как доброкачественной, так и предраковой патологии играют нарушения содержания и баланса половых гормонов. Так, высокий уровень андрогенов и прогестерона нарушает процессы дифференцировки многослойного плоского эпителия шейки матки. Гиперэстрогения приводит к усиленной пролиферации всех слоев эпителия шейки матки, утолщению эпителиального покрова, усиленному ороговению.

Кроме того, повышение или снижение уровня эстрогенов стимулирует вирулентные свойства условно-патогенных микроорганизмов, что может привести к развитию воспалительного процесса. Травматические повреждения шейки матки вследствие разных диагностических или лечебных манипуляций приводят к нарушению межклеточных взаимодействий, метаболических процессов, трофики тканей и создают благоприятные условия для активации условно-патогенных и патогенных микроорганизмов. Среди других факторов риска, играющих важную роль в генезе предраковых процессов шейки матки, можно выделить следующие: раннее начало половой жизни; наличие большого числа половых партнеров; иммунодефицитные состояния; курение; применение комбинированных оральных контрацептивных препаратов более 10 лет; отягощенная наследственность по онкологическим заболеваниям, особенно органов репродуктивной системы, и др. [4; 7; 9; 21; 37; 41; 49].

К основным методам диагностики патологии шейки матки могут быть отнесены следующие виды исследований: визуальный осмотр; цитологический метод (традиционная цитология, жидкостная цитология); ВПЧ-тестирование с помощью различных тестов; расширенная кольпоскопия; биопсия шейки матки; выскабливание слизистой оболочки цервикального канала [10; 13; 26; 44; 46; 50; 52; 100; 133].

При CIN I практически у всех пациенток возможно активное наблюдение с использованием цитологического исследования и кольпоскопии, а при CIN II-III, как правило, применяют различные варианты оперативного лечения. Показаниями для оперативного лечения пациенток с CIN I при их активном наблюдении считаются: неудовлетворительные результаты кольпоскопии; обширное поражение; персистенция CIN I более 18 мес.; возраст пациентки старше 35 лет; нежелание женщины посещать врача регулярно [16].

В настоящее время для оперативного лечения CIN используют методы аблации (деструкции) и эксцизии (иссечения). Последние имеют определенные преимущества, так как они в отличие от абляционных методов обеспечивают получение полноценного биологического материала для последующего

гистологического исследования с заключением о патологической стадии заболевания и статусе хирургического края резекции [12; 199]. Кроме того, эксцизионным методам лечения присущи такие преимущества, как небольшая продолжительность операции, низкая стоимость и простота техники выполнения вмешательства [22]. К тому же, представлены данные о достижении лучшей элиминации ВПЧ из организма после использования эксцизионных методов, чем после аблационных технологий, при сроках послеоперационного наблюдения до 12 месяцев [153]. Однако необходимо учитывать, что эксцизионные методы больше связаны с увеличением риска акушерских осложнений таких, как преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек и низкая масса тела при рождении, а также с более частой необходимостью проведения кесарева сечения [164].

К эксцизионным методам лечения CIN относятся петлевая эксцизия и конизация шейки матки. Петлевая эксцизия шейки матки представляет собой иссечение аномальной ткани тонкими проволочными петлями различных размеров и форм с захватом части цервикального канала разной глубины. Данная операция может быть выполнена в виде электрохирургической эксцизии зоны трансформации с помощью большой петли (LLETZ) либо петлевой электрохирургической эксцизии (LEEP). Конизация шейки матки представляет собой хирургическое удаление конусообразного фрагмента слизистой оболочки шейки матки, что может быть выполнено с помощью холодного ножа, лазера либо электрохирургического инструмента [16; 82; 142; 152; 192]. Преимущественными показаниями для применения эксцизионных методов считаются: неудовлетворительная кольпоскопическая картина при неоднократно выявляемой цитологической патологии; поражения шейки матки, распространяющиеся в цервикальный канал; расхождение цитологического, кольпоскопического и гистологического исследований; подозрение на микроинвазивный рак; рецидивирующая CIN [34].

Аблационные методы подразумевает разрушение пораженного участка эпителия шейки матки, а из таких методов одобренным ВОЗ для лечения CIN

является только криодеструкция на основе газа [55; 201; 202]. Однако в настоящее время в мировой литературе содержатся публикации об успешном применении для лечения CIN и других аблационных лечебных опций: криодеструкции без использования газа, термокоагуляции и лазерной аблации [54; 79; 123; 147; 171]. Аблация по поводу CIN может быть применена при наличии следующих условий: зона трансформации визуализируется полностью; нет признаков атипии желез и инвазивных поражений; поражения ограничены экзоцервиксом и полностью визуализируются; эндоцервикс не вовлечен в патологический процесс; ранее не проводилось хирургическое лечение (данные цитологического, гистологического и кольпоскопического исследований соответствуют друг другу) [34].

Выбор метода лечения зависит от многих факторов: тяжести поражения CIN, типа зоны трансформации, возраста пациентки, желания в будущем планировать беременность, анамнеза, технической оснащенности клиники и опыта врача.

1.2. Рецидивы CIN после лечения: распространенность и факторы риска

Несмотря на достаточно высокую эффективность указанных видов лечения CIN, женщины после такого лечения по-прежнему представляют собой группу высокого риска, так как частота рецидивов CIN остается достаточно высокой и по данным большинства исследований варьирует в диапазоне от 5% до 23% [1; 67; 121; 128; 177].

Единого подхода к определению понятия неудачи лечения CIN среди специалистов нет. К неудачам оперативного лечения относят как случаи повторного появления признаков данного заболевания после определенного периода отсутствия или полноценного удаления очагов поражения (рецидив заболевания), так и случаи обнаружения остатка патологического участка (резидуальная ткань). Безусловно, не всегда удается провести четкую дифференциацию этих состояний после проведенного лечения. Поэтому во многих исследованиях эти два понятия объединены в общий критерий неудачи

лечения [128]. О разной трактовке указанных двух патологических состояний можно судить по данным Таблицы 1, где приведены различные их определения в литературе.

Таблица 1 – Различные определения рецидива и резидуальной ткани CIN

Авторы исследования	**Определение**
Strander et al, 2007 [91]	Рецидив: признаки болезни через ≥24 мес.
Arbyn et al, 2012 [102]	Резидуальная/рецидивная CIN: 3-9 мес.
Kang et al, 2012 [131]	Резидуальная ткань: ≤3 мес. Рецидив: ≥6 мес.
van der Heijden et al, 2016 [107]	Резидуальная ткань: <2 года. Рецидив: ≥2 года.
Santesso et al, 2016 [190]	Резидуальная/рецидивная CIN: ≤12 мес.
Lili et al, 2018 [144]	Резидуальная ткань: ≤6 мес. Рецидив: >6 мес.
Codde et al, 2018 [176]	Резидуальная ткань: <12 мес. Рецидив: ≥12 мес.
D'Alessandro et al, 2018 [143]	Резидуальная ткань: <6 мес. Рецидив: <12 мес.
Ghelardi et al, 2018 [187]	Резидуальная ткань: ≤6 мес. Рецидив: ≥12 мес.

С учетом вышеуказанного отсутствия единых критериев определения рецидива CIN и использования разной степени CIN в качестве критерия неудачи лечения частота рецидива также существенно может отличаться в различных исследованиях в зависимости от выбранного подхода для диагностирования резидуальной или рецидивной формы данного заболевания после проведенного оперативного вмешательства. Сведения о распространенности рецидива/резидуальной ткани CIN после применения основных вариантов эксцизионных методов лечения по данным наиболее крупных работ последних лет представлены в Таблицах 2 и 3. Что касается сроков, то рецидив CIN 2+ в течение 2 лет после лечения составляет в среднем в 7% случаев при варьировании показателей от 2,5% до 18% [199].

Таблица 2 – Частота рецидива/резидуальной ткани CIN после конизации шейки матки

№ п/п	Авторы исследования	Вид конизации	Первичное заболевание	Количество пациентов	Время наблюдения (медиана)	Рецидив/ резидуальная ткань	Частота рецидива
1	Reich et al, 2001 [77]	Холодный нож	CIN 3+ с отрицательным хирургическим краем	4417	18 лет	CIN 2+	0,35%
2	Reich et al, 2002 [76]	Холодный нож	CIN 3+ с положительным хирургическим краем	390	19 лет	CIN 3+	21,5%
3	Milojkovic, 2002 [148]	Холодный нож	CIN 3+	934	36 мес.	CIN 1+	2,5%
4	Ørbo et al, 2004 [173]	Холодный нож	CIN 2+	371	19-23 лет	CIN 2+	9,7%
5	Mazouni et al, 2005 [87]	Холодный нож	CIN 1+	460	62 мес.	CIN 1+	6,6%
6	Baser et al, 2014 [81]	Холодный нож	CIN 2+	173	12 мес.	CIN 1+	9,8%
7	Kong et al, 2014 [197]	Холодный нож	CIN 2+	701	25 мес.	CIN 1+	9,3%
8	Zhang et al, 2015 [157]	Холодный нож	CIN 1+	335	33 мес.	CIN 1+	9,3%
9	Lili et al, 2018 [144]	Холодный нож	CIN 2+	235	77 мес.	CIN 2+	0,4%
10	Stamatopoulos et al, 2001 [151]	Лазер	CIN 3+	153	24 мес.	CIN 1+	7,2%
11	Penna et al, 2005 [135]	Лазер	CIN 1+	1218	41 мес.	CIN 1+	3,5%
12	Ueda et al, 2006 [90]	Лазер	CIN 1+	1874	68 мес.	CIN 1+	1,2%
13	Riethmuller et al, 2008 [126]	Лазер	CIN 2+	386	23 мес.	CIN 1+	4,6%
14	Takeda et al, 2011 [101]	Лазер	CIN 1+	231	Нет данных	CIN 3+	5,6%
15	Wongtiraporn et al, 2014 [136]	Лазер	CIN 1+	104	115 мес.	CIN 1+	2,8%
16	Kanayama et al, 2014 [152]	Лазер	CIN 2+	671	25 мес.	CIN 2+	1,2%
17	Xiang et al, 2015 [86]	Электрохирургический нож	CIN 1+	1113	46 мес.	CIN 1+	4,6%
18	Kigure et al, 2018 [60]	Электрохирургический нож	CIN 2+	477	36 мес.	CIN 3+	5,2%

Таблица 3 – Частота рецидива/резидуальной ткани CIN после электрохирургической эксцизии зоны трансформации с помощью большой петли (LLETZ) и петлевой электрохирургической эксцизии (LEEP)

№ п/п	Авторы исследования	Вид лечения	Первичное заболевание	Количество пациентов	Время наблюдения (медиана)	Рецидив/ резидуальная ткань	Частота рецидива
1	Zaitoun et al, 2000 [83]	LLETZ	CIN 1+	1411	4,63 года	CIN 1+	13,2%
2	Flannelly et al, 2001 [104]	LLETZ	CIN 1+	3426	35 мес.	CIN 1+	7,9%
3	Johnson et al, 2003 [161]	LLETZ	CIN 1+	699	30 мес.	CIN 1+	5,2%
4	Skinner et al, 2004 [183]	LEEP	CIN 2+	526	2 года	CIN 2+	13,3%
5	Alonso et al, 2004 [160]	LEEP	CIN 2+	203	20 мес.	CIN 1+	17,7%
6	Kang et al, 2010 [182]	LEEP	CIN 2+	672	>24 мес.	CIN 2+	5,5%
7	Ang et al, 2011 [112]	LLETZ	CIN 2+	1558	77 мес.	CIN 2+	3,7%
8	Duesing et al, 2012 [66]	LEEP	CIN 1+	266	50 мес.	CIN 1+	4,9%
9	Kreimer et al, 2012 [141]	LEEP	CIN 1+	347	6,7 лет	CIN 2+	1,7%
10	Lubrano et al, 2012 [105]	LEEP	CIN 2+	637	40 мес.	CIN 2+	3,1%
11	Ryu et al, 2012 [93]	LEEP	CIN 2+	183	25 мес.	CIN 2+	6,6%
12	Gosvig et al, 2015 [139]	LEEP	CIN 2+	477	10 лет	CIN 2+	5,7%
13	Palmer et al, 2016 [92]	LLETZ	CIN 1+	2093	6 мес.	CIN 1+	1,7%
14	Wu et al, 2016 [62]	LEEP	CIN 2+	835	20 мес.	CIN 2+	2,3%
15	Munmany et al, 2017 [184]	LLETZ	CIN 2+	116	312,8 дней	CIN 2+	6,0%
16	Bruno et al, 2019 [117]	LEEP	CIN 2+	182	30 мес.	CIN 2+	9,8%
17	Chen et al, 2019 [61]	LEEP	CIN 2+	1005	24 мес.	CIN 2+	1,3%
18	Poomtavorn et al, 2019 [162]	LEEP	CIN 2+	209	12 мес.	CIN 2+	1,4%
19	Fernández-Montolí et al, 2020 [140]	LLETZ	CIN 2+	242	30 мес.	CIN 2+	5,3%

Рецидив CIN после эксцизионных методов лечения может быть обусловлен остаточным заболеванием после неполного удаления патологического очага, персистирующей в окружающих тканях инфекцией ВПЧ того же или другого типа, реактивацией скрытой инфекции ВПЧ или вновь приобретенной инфекцией после лечения [8; 19; 20; 39; 45; 127; 153; 166]. Неполное иссечение очага поражения является одним из самых значимых факторов риска рецидива CIN. Систематический обзор и мета-анализ, включавший 97 исследований с общим количеством пациентов 44446 человек, выявил, доля случаев неполного удаления участков с CIN (положительный хирургический край резекции) составляет 23,1%, варьируя от 17,8% при лазерной конизации до 25,9% при LLETZ. Риск развития резидуальной или рецидивной CIN 2+ после лечения при положительном хирургическом крае был равен 17,1%, при этом он был наиболее высок (25,6%) после применения конизации холодным ножом, тогда как после лазерной конизации он составлял 14,1% и LLETZ – 15,6%. А для женщин с отрицательным хирургическим риск рецидива CIN 2+ составил лишь 3,7% без существенных различий по использованным методам лечения. Относительный риск развития резидуальной или рецидивной CIN 2+ был выше в 4,8 раза при положительном хирургическом крае по сравнению с отрицательным краем. В результате было рассчитано, что чувствительность и специфичность статуса хирургического края в качестве предиктора возникновения резидуальной или рецидивной CIN 2+ составляют 55,8% и 84,4% соответственно [128].

Следующим общепризнанным и существенным предиктором рецидива CIN является персистенция онкогенных типов ВПЧ в зоне эксзиции шейки матки, сохраняющаяся после лечения. Систематический обзор литературы, выполненный S.R. Hoffman et al. с включением 6106 женщин из 45 исследований, показал, что после методов петлевой эксцизии в среднем 28% женщин остаются положительными в отношении носительства онкогенного ВПЧ через 3 месяца, 21% – через 6 месяцев, 21% – через 12 месяцев и 9% – через 24 месяца, а после методов конизации 20%, 6%, 4% и 2% через 3, 6, 12 и 24 месяцев соответственно.

При этом было установлено, что более длительное сохранение ВПЧ-инфекции после лечения имеет прямую корреляцию с возрастом пациентки [153].

Согласно упомянутому выше систематическом обзору и мета-анализу наличие ВПЧ высокого онкогенного риска после лечения повышает риск неудачи лечения до 28,4%, тогда как отрицательный результат данного теста снижает такой риск до 0,8%. Эти же авторы провели стратификация риска рецидива CIN 2+ в зависимости от состояния хирургического края и статуса ВПЧ после лечения. При сочетании положительного хирургического края и положительного результата ВПЧ риск рецидива заболевания максимален и составляет в целом 53%. При отрицательном хирургическом крае и положительном показателе ВПЧ риск неудачи лечения оценен как промежуточный и равен 13%, а при отрицательном статусе ВПЧ указанный риск является низким вне зависимости от состояния хирургического края и составляет лишь 1% [128].

Кроме вышеуказанных наиболее значимых признаков, в ряде работ была отмечена связь с рецидивом CIN у таких факторов, как возраст, цитологическая степень и размер поражения, предшествующая история лечения, тип зоны трансформации, размер иссеченного конуса, квалификация врача, преждевременные роды в анамнезе, большое число половых партнеров, курение, нарушение влагалищного микробиоценоза и др. [1; 40; 63; 92; 128; 163; 199].

1.3. Мониторинг пациентов после эксцизионных методов лечения CIN

По заключению P. Soutter, все пациенты, получающие лечение по поводу CIN, должны находиться под регулярным наблюдением. Данный автор представил результаты проспективного наблюдения более 2000 пациенток после оперативного лечения по поводу CIN высокой степени тяжести и показал, что, несмотря на проведенное лечение, риск инвазивного онкологического заболевания у этих женщин был в 5 раз выше, чем у женщин без CIN [186].

С учетом перечисленных обстоятельств о наличии определенного риска

рецидива CIN после выполненного оперативного вмешательства предложены различные варианты стратегии мониторинга пациентов после лечения. ВОЗ рекомендует, чтобы при мониторинге пациенток с CIN первое контрольное обследование проводили через 1 год после лечения, а дальнейший регулярный скрининг осуществляли с интервалом 3-5 лет при отсутствии признаков рецидива данного заболевания [85; 202]. Однако это не служит единым подходом к ведению таких женщин, и в настоящее время существует множество разных протоколов послеоперационного наблюдения. Так, для женщин с гистопатологически подтвержденной CIN III или аденокариномой in situ рекомендуют ежегодное контрольное обследование в течение 3 лет подряд, прежде чем возобновить обычные интервалы скрининга [145].

Следует учитывать, что рекомендации по наблюдению пациентов после лечения CIN 2+ отличаются в разных странах по контрольным диагностическим тестам (цитология, тестирование на ВПЧ высокого онкогенного риска, совместное использование теста на ВПЧ и цитологии, оценка краев резекции, кольпоскопия) и используемым технологиям (обычная или жидкостная цитология, полимеразная цепная реакция или метод гибридного захвата для обнаружения ДНК ВПЧ), а также по срокам и частоте тестирования (в один или несколько временных периодов: через 3–6 месяцев, 6, 12, 24 и более месяцев) [89; 113]. Вместе с тем сочетанное тестирование (ВПЧ-тест + цитология) в двух разных временных точках в настоящее время является наиболее распространенной стратегией установления «теста на излечение» в рамках организованных программ скрининга. По сравнению с одним только тестированием на ВПЧ или только цитологией, комбинированное тестирование имеет самую высокую чувствительность (95%), что при отрицательном результате теста дает максимальную уверенность для исключения диагноза, но обладает более низкой специфичностью (69%), тем самым потенциально увеличивая частоту необоснованного дополнительного обследования у женщин [113].

Несмотря на превалирующее использование комбинированного теста для

мониторинга пациенток после лечения, необходимо отметить ключевое значение ВПЧ-тестирования для послеоперационного наблюдения и определения излечения от CIN. Так, по заключению систематического обзора и мета-анализа, проведенного M. Arbyn et al., персистирующая ВПЧ-инфекция после лечения CIN 2+ является наиболее важным предиктором резидуального или рецидивного заболевания [128]. В подтверждение этого тезиса, M. Onuki et al. на основе объединенного анализа 5319 случаев лечения CIN 2+ в 33 опубликованных работах установили, что чувствительность теста на ВПЧ для детекции CIN 2+ при послеоперационном наблюдении значительно превосходит чувствительность цитологии (чувствительность теста на ВПЧ – 92%, цитологии – 76%). При этом среди женщин с положительным хирургическим краем абсолютный риск резидуальной CIN 2+ составил 74,4%, когда ВПЧ-тест был положительным, и только 0,8% при отрицательном ВПЧ-тесте [159]. Кроме того, недавнее исследование в Великобритании продемонстрировало, что именно тестирование на ВПЧ в моноварианте либо использование этого теста совместно с цитологией является лучшим вариантом для определения излечения по сравнению с обследованием только на цитологический тест [88]. Однако необходимо указывать, что существуют и противоречивые данные в этом вопросе. Так, B. Strander et al. при наблюдении за женщинами в течение 14 лет после лечения выявили, что тестирование на ВПЧ через 6–12 месяцев после лечения имеет ограниченную ценность для прогнозирования резидуальной/рецидивной CIN 2+, так как во многих случаях рецидива через 2 года и более результаты теста на ВПЧ в более ранние сроки были отрицательными [91].

Крайне важным аспектом является соблюдение рекомендаций относительно продолжительности периода наблюдения, необходимого для достижения «излечения» (то есть двойное отрицательное тестирование в рекомендуемых случаях). Австралийский популяционный анализ показал, что после лечения 11521 женщины с CIN в 75% наблюдений достигнуто «излечение», но для более половины из них потребовалось времени наблюдения 4 года или более. При этом

из числа излеченных 68% достигли излечения на втором тесте на ВПЧ, 21% – на третьем и 11% – на четвертом или более позднем тесте на ВПЧ. Из числа неизлеченных женщин 56% результатов тестирования были получены при полностью отрицательной цитологии с положительным ВПЧ-статусом по сравнению с 9% при отрицательном ВПЧ-статусе, что также подчеркивает важность достижения элиминации ВПЧ у такой категории пациенток [149].

В 2020 году были опубликованы данные крупного исследования, проведенного в Норвегии. Данное исследование, помимо достаточно большого объема выборки пациенток (752 человека) и длительных сроков наблюдения после лечения по поводу CIN 2+ (78 месяцев), в отличие от многих подобных работ, подразумевало использование четких критериев для определения резидуальных и рецидивных форм CIN. К резидуальной форме заболевания отнесены все случаи, когда имела место гистологически подтвержденная CIN 2+ до получения двух последовательных нормальных результатов цитологии после лечения, а к рецидивной – после двух последовательных нормальных результатов цитологии после лечения. В результате было установлено, что при прекращении через 2 года лечения резидуальных форм заболевания вероятность развития рецидивных случаев CIN III увеличивается в 1,5 раза, случаев РШМ – в 2,5 раза. В итоге такой подход к неправильной трактовке к классификации заболевания и, следовательно, выбору дальнейшей тактики привел бы к росту частоты рецидива РШМ с 52 до 130 на 100 тыс. женщин-лет в течение 78 месяцев лечения. Это подчеркивает важность точного определения резидуальных и рецидивных разновидностей заболевания для выбора оптимальной тактики послеоперационного мониторинга пациенток [69].

Другим важнейшим аспектом мониторинга пациенток после лечения является соблюдение всех рекомендаций по наблюдению (приверженность к рекомендациям). Например, S.S. Barken et al. наблюдали за 45984 датскими женщинами в течение 5 лет и оценивали приверженность с интервалом в 15 месяцев. 90% из исследуемой выборки имели, по крайней мере, один визит в

течение 15 месяцев после лечения, но только у 40% был получен Пап-мазок ежегодно, как рекомендовано в датских руководствах [137]. Этот показатель соответствует результатам 2-летнего наблюдения в аналогичных исследованиях в США [84], Нидерландах [178] и Италии [106]. Работа в Великобритании показала, что более 20% женщин игнорируют контрольные визиты в течение рекомендованных 12 месяцев [138]. В Австралии оценивали приверженность к соблюдению рекомендаций в течение 12 и 24 месяцев после лечения и обнаружили, что более половины из тех, кто явился на первый визит, пропустили второй визит [193]. В вышеупомянутом норвежском исследовании в течение 78 месяцев наблюдения соблюдение всех контрольных визитов достигнуто у 58,9% женщин, а хотя бы один визит имели почти 97% пациенток [69].

К настоящему времени опубликовано лишь небольшое количество работ, посвященных оценке результативности различных подходов к мониторингу пациенток после эксцизионных методов лечения по поводу CIN. Необходимо добавить, что выводы об эффективности тех или иных вариантов стратегий наблюдения пациентов основаны лишь на результатах исследований наблюдательного характера. Недавний Кокрейновский систематическим обзор литературы заключил, что отсутствуют рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), свидетельствующие о существовании оптимальной стратегии наблюдения женщин с CIN 2+ после лечения [107]. В США в исследовании H.A. Katki et al. сравнивали 3 стратегии мониторинга пациенток после лечения CIN 2+: использование Пап-теста, ВПЧ и обоих тестов. По результатам обследования 3273 женщин в возрасте 25 лет и старше выявлено, что 5-летний риск рецидива CIN 2+ при использовании теста на цитологию составил 4,2% и 2,7% при однократном и двукратном отрицательном тесте соответственно, теста на ВПЧ – 3,7% и 2,7% соответственно, совместном использовании обоих тестов – 2,4% и 1,5% соответственно. Таким образом, оптимальной признана стратегия совместного использования обоих указанных тестов. Кроме того, полученный при двух отрицательных результатах комбинированного теста 5-

летний риск CIN 2+, равный 1,5%, оказался очень близким к 0,68% риску, ассоциированному с отрицательным Пап-тестом при рутинном популяционном скрининге женщин [103].

В работе M.H. Uijterwaal et al. приведены результаты применения в Нидерландах вышеуказанных трех видов тестирования (цитология, ВПЧ и их комбинация) при мониторинге после эксцизионного лечения CIN 2+ у меньшего количества женщин (435 человек), но с использованием других вариантов кратности их выполнения. Лучшие результаты были получены при комбинации теста на цитологию и ВПЧ. Если 5-летний риск рецидива CIN 2+ при однократном отрицательном результате комбинированного теста через 6 месяцев после лечения составил 3%, то такой риск при использовании теста на ВПЧ и цитологию был равен 4,4% и 5,8% соответственно. Достаточно высоким оказался 5-летний риск рецидива CIN 2+ (2,9%) при использовании трех отрицательных цитологических тестов через 6, 12 и 24 месяцев после лечения. При двух отрицательных результатах тестирования через 6 и 24 месяца после лечения отмеченный риск рецидива CIN 2+ составил при использовании ВПЧ 2,3%, а при комбинации этих двух тестов – лишь 1,0%. На основе полученных результатов данная группа авторов рекомендует новый протокол наблюдения пациенток после лечения, включающий комбинированное тестирование через 6 и 24 месяца после лечения. После двух отрицательных результатов такого тестирования должно быть проведено повторное тестирование через 5 лет [158].

В Дании было проведено исследование, где оценивали долгосрочную прогностическую ценность тестов, используемых при мониторинге пациенток с CIN после лечения. У 477 женщин после конизации шейки матки 3-, 5-, 8- и 10-летние риски рецидива CIN 2+ составили 0,7%, 0,9%, 2,8% и 5,7% соответственно при отрицательном результате теста на ВПЧ через 3-4 месяца после операции. А при отрицательном результате комбинированного теста (цитология + ВПЧ) 3-, 5-, 8- и 10-летние риски рецидива CIN 2+ составили 0,5%, 0,8%, 2,9% и 6,1% соответственно. ВПЧ-отрицательные женщины в общей популяции имели схожие

3- и 5-летние риски CIN (0,4% и 1,0% соответственно), и у них только при длительных сроках наблюдения имел место более низкий риск: 1,9% через 8 лет и 2,7% через 10 лет. Эти показатели дали основание авторам заключить, что отрицательный статус ВПЧ-теста можно использовать в качестве теста на излечение после конизации и критерия перехода к стандартному скринингу. Более высокий риск развития CIN 2+ у женщин после 6-7 лет после конизации, чем у женщин в общей популяции, вероятно, связана с причинами, отличными от неэффективности ликвидации инфекции ВПЧ [139]. Данные опубликованного в 2020 году отчета популяционного исследования в Нидерландах продемонстрировали, что у женщин с CIN III в анамнезе риск развития РШМ в два раза выше по сравнению с общей женской популяцией, даже если они заканчивают наблюдение после лечения и придерживаются регулярной программы скрининга. Более того, указанный риск развития РШМ возрастает почти в девять раз при рецидивирующем течении CIN III [195].

Российское национальное руководство по гинекологии содержит рекомендации о проведении комбинированного теста и кольпоскопии у таких пациенток через 6 и 12 мес. после лечения. При наличии двух последовательных отрицательных результатов комбинированного тестирования возможен переход на ежегодный скрининг (ВПЧ-тест и/или Пап-тест), а позитивный результат ВПЧ-теста при нормальных цитологических данных необходимо интерпретировать как неудачу эксцизионного лечения [38].

В Таблице 4 приведены сводные данные по подходам к мониторингу пациенток с CIN после лечения в различных странах. За исключением Дании, статус хирургического края не предлагается использовать в качестве критерия для мониторинга, поскольку недавний мета-анализ показал, что положительный ВПЧ-тест имеет большую прогностическую ценность по сравнению с хирургическим краем [128]. Поскольку большинство исследований являются краткосрочными, необходимо дождаться результатов новых стратегий наблюдения таких пациентов в рамках долгосрочных проспективных исследований [107].

Таблица 4 – Алгоритмы наблюдения пациенток после лечения по поводу CIN в различных странах

Страна, год	**Рекомендации по тестированию после лечения**
США, 2012 [53]	Комбинированный тест через 12 и 24 мес.: • в 12 и 24 мес. тесты отрицательные – повторное тестирование через 3 года • любой тест положительный – кольпоскопия с биопсией
Дания, 2012 [180]	Комбинированный тест и оценка статуса хирургического края через 6 мес.: • все нормально – переход в стандартный скрининг • любой тест положительный – комбинированный тест в 12 мес.
Нидерланды, 2014 [158]	Комбинированный тест через 6 мес.: • любой тест положительный – кольпоскопия • тесты отрицательные – повторное тестирование в 24 мес.: – тесты отрицательные – переход к обычной 5-летней программе скрининга – любой тест положительный – кольпоскопия
Норвегия, 2015 [198]	Комбинированный тест через 3-6 и 12 мес.: • тесты отрицательные – повторное тестирование через 12 мес. • в противном случае последующее наблюдение зависит от результатов исследований
Великобритания, 2016 [80]	Комбинированный тест через 6 мес.: • Пап-тест (отрицательный/пограничный / CIN I) и ВПЧ-тест отрицательный – переход в стандартный скрининг • ВПЧ-тест положительный – кольпоскопия: Пап-тест (CIN 2+) – кольпоскопия; ВПЧ-тест не требуется
Австралия, 2016 [72]	• Комбинированный тест через 12 месяцев, ежегодно до двух последовательных отрицательных тестов, после этого возврат к обычной 5-летней программе скрининга. • В противном случае последующее наблюдение зависит от результатов исследований.
Швеция, 2018 [172]	Комбинированный тест через 6 мес.: • тесты отрицательные – переход в стандартный скрининг • в противном случае последующее наблюдение зависит от результатов исследований
Финляндия, 2019 [134]	• Гистология CIN 2+ – комбинированный тест через 6 и 24 мес.: – тесты отрицательные – наблюдение 24 мес. – в противном случае последующее наблюдение зависит от результатов исследований. • Гистология ≤ CIN I – комбинированный тест через 6 мес.: – тесты отрицательные – переход к обычной 5-летней программе скрининга – в противном случае последующее наблюдение зависит от результатов исследований

1.4. Вакцинация против папилломавирусной инфекции: современные представления

С момента разработки вакцинации против ВПЧ в 2006 году программы профилактики РШМ претерпели огромные изменения. В настоящее время более ста стран по всему миру, на которые приходится 30–50% целевой группы населения, включили вакцинацию против ВПЧ в свои программы плановой профилактики [15; 74; 98; 169]. Вакцинация против ВПЧ является наиболее экономически эффективной мерой здравоохранительной системы против РШМ и представляет собой ключевой принцип предотвращения инвазивного РШМ [3; 179]. Существуют 3 варианта профилактических вакцин против ВПЧ: бивалентная (содержит антитела 16 и 18 генотипов ВПЧ), квадривалентная (содержит антитела 6, 11, 16 и 18 генотипов ВПЧ) и 9-валентной вакцины (содержит антитела 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58 генотипов ВПЧ) [56; 189]. Из них в России зарегистрированы бивалентная и квадривалентная вакцины [15]. Вакцинация против ВПЧ может предотвратить почти 90% всех случаев РШМ. Во всем мире охват первичной вакцинацией против ВПЧ сильно различается. Если в странах со школьными программами вакцинации (Австралия, Великобритания) достигают относительно высоких показателей вакцинации (Австралия, 2015 г. – 78% женщин; Англия, 2018/2019 гг. – 83,9%), то уровень вакцинации в других, даже экономически развитых, странах достаточно низкий (например, в Германии только 31% 15-летних девочек были полностью вакцинированы в 2015 г.) [167].

В последние годы, кроме профилактического применения вакцины против ВПЧ, активно стали проводить исследования возможностей использования терапевтической вакцинации против ВПЧ для лечения уже существующих заболеваний, ассоциированных с ВПЧ. В ряде РКИ было продемонстрировано отсутствие защитного эффекта оригинальных профилактических вакцин против ВПЧ у женщин, инфицированных ВПЧ до начала лечения, т.е. они не оказывают терапевтического воздействия на существующие инфекции, а также на связанные

с ними поражения и их прогрессирование. Однако последующие анализы использования как двухвалентных, так и четырехвалентных вакцин против ВПЧ показали, что женщины, которые были инфицированы до оперативного лечения, но были вакцинированы до лечения и получали вакцину против ВПЧ, а не плацебо, имели более низкие показатели частоты развития резидуальной/рецидивной CIN. Однако следует добавить, что сравниваемые группы женщин не были рандомизированы на получение вакцины в соответствии с исходным статусом ВПЧ или наличием поражения, поэтому такие анализы являются наблюдательными, а не рандомизированными данными и имеют ограниченную мощность [199].

E.A. Joura et al. проанализировали данные использования четырехвалентной вакцины в исследованиях FUTURE I и FUTURE II, в которые вошли 17622 женщины, рандомизированных для получения вакцины или плацебо и которых наблюдали в среднем 3,6 лет. Из них у 1350 женщин (587 привитых, 763 получателей плацебо) оценена эффективность вакцины через 60 дней или более после оперативного лечения. Эффективность вакцины против рецидива CIN 2+ составила 64,9%, а против CIN 1+ была равна 48,3% [96].

S.M. Garland et al. оценили результаты применения двухвалентной вакцины против ВПЧ у 18644 женщинах в возрасте 15-25 лет, которых наблюдали в течение 4 лет. Среди данной когорты у 454 женщин (190 получали вакцину) изучена частота развития CIN 2+ и CIN 1+ через 60 дней и более после эксцизионного лечения. Среди вакцинированных женщин эффективность защиты от рецидива CIN 2+ и CIN 1+ составила 88,2% и 42,6% соответственно [166].

Кроме работ по изучению влияния вакцинации на исходном уровне, т.е. до лечения, существует несколько исследований, посвященных оценке возможностей вакцинации против ВПЧ после оперативного лечения CIN [15; 57; 168]. К примеру, W.D. Kang et al. оценивали результаты у 737 женщин в возрасте 20-45 лет, получавших лечение по поводу CIN II/III в одном центре Южной Кореи со средним периодом послеоперационного наблюдения 3,5 года. Из них 360

женщин после выполненной LEEP получили четырехвалентную вакцину против ВПЧ, а 377 – не получили. Между данными группами женщин не было значимой разницы по возрасту, соотношению CIN II и CIN III, носительству ВПЧ 16/18 и статусу хирургического края. Стратегия наблюдения после операции подразумевала выполнение тестов на ВПЧ и цитологии, а также кольпоскопии при каждом посещении через 3, 6, 9, 12, 18 и 24 месяцев, а затем ежегодно. Проявление заболевания считалось резидуальным в сроки через 3 месяца после лечения, а рецидивным – в сроки 6 месяцев и более. В целом, у 4,9% женщин имело место возникновение рецидива CIN, при этом среди вакцинированных женщин частота рецидива составила 2,5%, а среди невакцинированных – 7,2%. Многофакторный анализ с использованием регрессионной модели Кокса выявил, что наряду с положительным хирургическим краем и положительным результатом эндоцервикальной цитологии отсутствие вакцинации после LEEP является статистически значимым предиктором рецидива CIN II/III с показателем отношения рисков 2,84 [131].

A. Ghelardi et al. провели исследование по оценке возможностей четырехвалентной вакцины против ВПЧ после LEEP по поводу CIN 2+ в одном центре в Италии. Оно включало 174 вакцинированных и 176 невакцинированных женщин в возрасте 18–45 лет, между этими группами женщин не было различий по возрасту и состоянию хирургического края. Послеоперационное наблюдение включало проведение совместного теста (теста на ВПЧ и цитологии) и кольпоскопии через 6, 12, 18 и 24 месяцев, а затем ежегодно. Наличие CIN 2+ через 6 месяцев считали персистенцией заболевания, а через 12 и более месяцев – рецидивом. Медиана наблюдения составила 36 месяцев. Рецидив CIN 2+ наблюдали у 6,4% невакцинированных женщин и у 1,2% – вакцинированных женщин. Данная разница по частоте рецидива была достоверной (p=0,01), а расчетный показатель эффективности вакцинации против ВПЧ после операции в отношении защиты от рецидива CIN составил 81,2% [187].

Аналогичного характера особенности были установлены в одной из

последних работ из этой серии, проведенной M. Del Pino et al. в 2020 году, где адъювантная вакцинация против ВПЧ после конизации шейки матки привела к снижению риска резидуальной/рецидивной CIN 2+ в 4,5 раза относительно лиц, которым не проводили подобную вакцинацию [115].

Противоположное заключению было сделано A. Hildesheim et al. по результатам использования двухвалентной вакцины против ВПЧ в Коста-Рике у 311 женщин (142 получали вакцину до операции), у которых выполняли LEEP по поводу CIN с медианой послеоперационного наблюдения 27,3 месяцев. После лечения у 34% женщин выявлена инфекция ВПЧ и у 1,6% – рецидив CIN 2+, которые стали следствием новых инфекций в 69,8% и 20,0% наблюдений соответственно. В результате данного исследования был сделан вывод об отсутствии значимого влияния вакцинации на снижение частоты ВПЧ-инфекции и рецидива CIN после лечения [124].

В исследовании G. Bogani et al. проводили оценку возможностей вакцинации против ВПЧ после эксцизионного лечения при длительных сроках послеоперационного наблюдения (не менее 5 лет) и пришли к заключению, что вакцинация после оперативного лечения сопровождается меньшим риском рецидива CIN (1,7% и 5,7% при вакцинации и без вакцинации соответственно), но статистически значимых различий не наблюдается при этом [65].

Наконец, в систематических обзорах и мета-анализах от 2020 и 2021 годов, в которых изучали эффективность адъювантной вакцинации против ВПЧ после эксцизионных методов лечения CIN, было продемонстрировано, что в подавляющем большинстве исследований (в 7 из 10) получены данные о достоверном снижении риска рецидива CIN 2+ при использовании вакцины после оперативного лечения по сравнению с вариантом проведения оперативного вмешательства без последующей вакцинации [56; 57; 167; 168]. В указанные систематические обзоры и мета-анализы вошли следующие исследования.

Первой работой из данной серии стало проспективное нерандомизированное исследование B. Grześ et al., проведенное в 2011 году. В

данной работе у 25 женщин после LEEP была использована квадривалентная вакцина, а у 50 женщин из группы сравнения не применяли такую вакцину. При этом авторы не приводят данные по возрасту пациенток. В ходе послеоперационного наблюдения до 18 месяцев среди вакцинированных женщин случаев рецидива CIN 1+ не отмечено, тогда как среди невакцинированных женщин в 1 одном наблюдении был диагностирован рецидив, что составило 2% от всех пациенток данной группы [111].

В ретроспективном исследовании W.D. Kang et al. от 2013 года применяли квадривалентную вакцину после LEEP у 360 женщин 20–45 лет и сравнивали с результатами лечения 377 женщин без адъювантной вакцинации. При медиане послеоперационного наблюдения 3,5 года рецидив CIN 2+ (независимо от типа ВПЧ) отмечен в 2,5% и 7,2% случаев в группах вакцинации и без вакцинации соответственно ($p<0,05$), рецидив CIN 2+ (в ассоциации с ВПЧ 16 и 18 типов) – в 2,5% и 8,5% случаев в группах вакцинации и без вакцинации соответственно ($p<0,01$) [131].

Работа, выполненная A. Hildesheim et al. в 2016 году, представляла собой рандомизированное двойное слепое клиническое исследование, включала 142 пациентки в возрасте 18–25 лет с адъювантной бивалентной вакцинацией после LEEP и 169 пациенток без вакцинации. При медиане послеоперационного наблюдения 27 месяцев рецидив CIN 2+ (независимо от типа ВПЧ) отмечен в 2,11% и 1,18% случаев в группах вакцинации и без вакцинации соответственно, рецидив CIN 2+ (в ассоциации с ВПЧ 16 и 18 типов) – в 2,11% и 0,59% случаев в группах вакцинации и без вакцинации соответственно. В итоге авторы пришли к заключению, что нет значимого эффекта от послеоперационной вакцинации против ВПЧ [124].

В проспективном нерандомизированном исследовании A. Ghelardi et al. от 2018 года оценивали результаты введения квадривалентной вакцины после LEEP у 172 женщин в возрасте 18–45 лет при медиане послеоперационного наблюдения 36 месяцев. Рецидив CIN 2+ (независимо от типа ВПЧ) зафиксирован в 1,2%

случаев при проведении адъювантной вакцинации и в 6,4% случаев – без вакцинации [187].

В 2018 году A. Pieralli et al. было проведено проспективное рандомизированное неслепое исследование, где после эксцизионного лечения у 89 пациенток младше 45 лет была применена квадривалентная вакцина и у такого же количества пациенток не применяли вакцинацию против ВПЧ. При этом у 83% пациенток использовали конизацию, а по остальным 17% наблюдений отсутствуют данные о методике выполненной операции. Послеоперационное наблюдение составляло 3 года и более. В результате было установлено, что частота рецидива CIN 2+ (независимо от типа ВПЧ) составляет 0% и 4,49% в группах вакцинации и без вакцинации соответственно, рецидив LSIL – 3,37% и 8,99% в группах вакцинации и без вакцинации соответственно [129].

Ретроспективное исследование, выполненное в 2019 году P. Ortega-Quinonero et al., включало 103 женщин в возрасте 18–65 лет, у которых была проведена би- или квадривалентная вакцинация до (0-1 мес.) или после (0-1 мес.) операции LEEP. Данную группу пациенток сравнивали с выборкой из 139 пациенток без вакцинации. По данным 2-годичного послеоперационного наблюдения рецидив CIN 2+ (независимо от типа ВПЧ) отмечен в 4,85% и 15,83% случаев в группах вакцинации и без вакцинации соответственно, рецидив CIN 2+ (в ассоциации с ВПЧ 16 и 18 типов) – в 5,88% и 21,74% случаев в группах вакцинации и без вакцинации соответственно. Эти данные свидетельствуют о достоверном высоком риске возникновения рецидива CIN 2+ при отсутствии адъювантной вакцинации против ВПЧ после эксцизионного лечения [125].

Другое ретроспективное исследование было проведено M. Petrillo et al. в 2020 году, в котором би- или квадривалентную вакцину после операции LEEP получили 182 женщины в возрасте 32–47 лет. В контрольную группу было включено 182 женщины без проведения вакцинации после оперативного лечения. При послеоперационном наблюдении 2 года рецидив CIN 2+ (независимо от типа ВПЧ) выявлен в 3,29% и 7,69% случаев в группах вакцинации и без вакцинации

соответственно, рецидив CIN 1+ – в 7,14% и 16,5% случаев в группах вакцинации и без вакцинации соответственно. Это исследование также показало, что вероятность возникновения рецидива CIN существенно выше среди женщин без вакцинации после оперативного лечения [97].

Второе опубликованное в 2020 году ретроспективное исследование было выполнено G. Bogani et al. Оно включало 116 пациенток с би- или квадривалентной вакцинацией после операции LEEP и 179 пациенток без вакцинации. Возраст пациенток варьировал от 18 до 89 лет. При послеоперационном наблюдении 5 и более лет рецидив CIN 2+ (независимо от типа ВПЧ) наблюдали в 1,7% случаев среди вакцинированных пациенток и в 5,7% – среди невакцинированных пациенток. При этом было установлено, что данное различие между группами по частоте рецидива не носило статистически значимый характер (p=0,068) [65].

Первое из опубликованных в 2020 году проспективных нерандомизированных исследования было выполнено в Дании F.L. Sand et al. Оно включало 2074 женщины в возрасте 17–51 лет, из которых у 399 женщин би- или квадривалентную вакцину применяли до конизации шейки матки (0-3 мес.) и у 1675 женщин – после конизации (0-12 мес.). В группу сравнения было включено 15054 женщины без использования вакцинации. Рецидив CIN 2+ (независимо от типа ВПЧ) отмечен в 3,95% случаев среди вакцинированных пациенток и в 5,16% – среди невакцинированных. Хотя и при применении вакцины был отмечен низкий риск рецидива CIN, данное различие не достигло значимого уровня [175].

Во втором проспективном исследовании, проведенном в 2020 году в Испании M. del Pino et al., оценивали возможности би- или квадривалентной вакцинации после конизации (0–12 мес.) у 153 женщин в возрасте 26-64 лет. У данных пациенток при медиане наблюдения 22,4 мес. рецидив CIN 2+ (независимо от типа ВПЧ) диагностирован в 3,27% случаев, в то время как среди 112 невакцинированных женщин частота рецидива была достоверно выше и составила 10,71% (p=0,015) [115].

Резюме

Представленные данные свидетельствуют о том, что, несмотря на наличие в арсенале специалистов достаточно эффективных и безопасных методов эксцизионного лечения CIN, у определенной части пациентов возникает рецидив заболевания. Наиболее высокий риск рецидива CIN связан с положительным хирургическим краем резекции и наличием онкогенных типов ВПЧ.

Существующий после эксцизионных методов лечения CIN риск оставления резидуальной ткани либо возникновения рецидива данного заболевания с возможным переходом в дальнейшем в РШМ диктуют необходимость тщательного послеоперационного мониторинга таких женщин. Хотя и имеется много общего, подходы к наблюдению указанной категории пациенток отличаются в разных странах. Практически везде приоритетным инструментом для мониторинга пациентов с CIN после лечения служит комбинированный тест, подразумевающий совместное использование тестов на цитологию и ВПЧ.

Работы последних лет свидетельствуют о возможном снижении риска рецидива CIN, если использовать вакцину против ВПЧ. При этом новым направлением в использовании вакцинации против ВПЧ является применение такой вакцины у женщин после оперативного лечения CIN с целью предотвращения повторного инфицирования. Первоначальные зарубежные результаты подобных исследований указывают на перспективность такой стратегии ведения пациентов после лечения CIN, т.е. на высокую вероятность снижения случаев рецидива CIN после адъювантной вакцинации против ВПЧ. Однако малое количество научных работ в этом направлении (из них только два рандомизированных исследования) не позволяет делать окончательные выводы о роли и месте вакцинации пациентов с CIN после оперативного лечения, что диктует необходимость продолжения научных изысканий в данной области.

ГЛАВА 2.
ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Критерии включения больных

В исследование включены женщины с CIN, проходившие лечение на базе государственного бюджетного учреждения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» в период с 2005 по 2020 годы.

Критериями включения пациентов в исследование служили:

1. Наличие морфологически верифицированной CIN I–III степеней.
2. Проведение оперативного лечение с использованием одного из эксцизионных методов.
3. Отсутствие проведения вакцинации против ВПЧ до установления диагноза CIN и проведения оперативного лечения.
4. Согласие пациентки на оперативное лечение, вакцинацию против ВПЧ после оперативного лечения и участие в научном исследовании.

Критериями исключения пациентов из исследования выступали:

1. Наличие противопоказаний к вакцинации против ВПЧ.
2. Отказ пациентки от вакцинации против ВПЧ и/или участия в данном научном исследовании.
3. Карцинома in situ.

2.2. Дизайн исследования

Проведено одноцентровое ретро-проспективное нерандомизированное контролируемое исследование на базе вышеуказанного учреждения. За период 2005–2020 гг. проанализированы результаты оперативного лечения у 150

пациенток с CIN I–III степеней с помощью эксцизионных методов (персистирование и новое инфицирование ВПЧ, частота рецидива CIN) и оценено влияние адъювантной вакцинации против ВПЧ на послеоперационные результаты.

Вся выборка пациенток в зависимости от выбранной тактики послеоперационного ведения была подразделена на две группы (Рисунок 1):

а) группа I (ретроспективная) – 90 пациенток, у которых проводили ретроспективный анализ результатов эксцизионных методов лечения;

б) группа II (проспективная) – 60 пациенток, у которых проводили проспективный анализ результатов эксцизионных методов лечения и послеоперационного введения квадривалентной вакцины против ВПЧ с целью профилактики повторного инфицирования.

Пациентки обеих групп не получали квадри- или бивалентную вакцину против ВПЧ до установления диагноза CIN и проведения оперативного лечения.

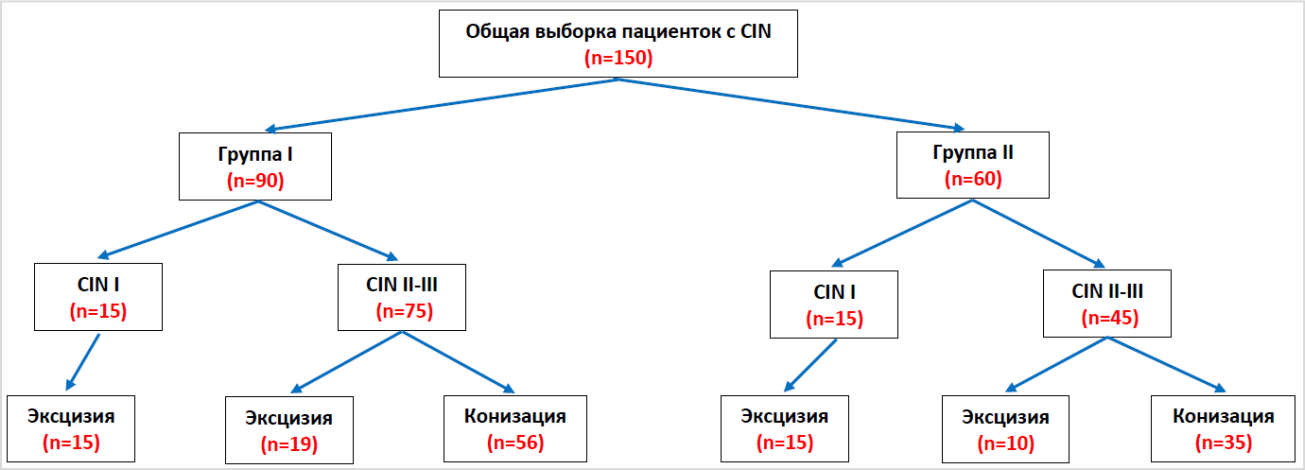

Рисунок 1 – Дизайн исследования

Обследование пациентов перед проведением оперативного лечения включало следующие методы: сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование, общеклинические методы обследования, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, бактериологический анализ мазка из влагалища и цервикального канала, диагностика на наличие инфекций, передающихся

половым путем, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), тестирование на ВПЧ методом ПЦР и количественное определение ВПЧ, цитологическое исследование мазков с экто- и эндоцервикса (Пап-тест), расширенная кольпоскопия, биопсия шейки матки или эндоцервикальное выскабливание с последующим гистологическим исследованием полученного материала (биоптата).

Оперативное лечение выполняли с помощью петлевой эксцизии шейки матки либо конизации шейки матки. Пациентки группы II получали квадривалентную вакцину против ВПЧ (Gardasil®, Merck Sharp & Dohme, США) и были подразделены на 2 подгруппы в зависимости от сроков введения первой дозы: подгруппа А (n=30) получала первую дозу перед операцией в ходе предоперационной подготовки, подгруппа Б (n=30) – через 1 неделю после оперативного вмешательства. Оставшиеся две дозы обе подгруппы получали через 2 и 6 месяцев соответственно.

Пациентки обеих групп подвергались послеоперационному обследованию через 3, 6, 12, 18 и 24 месяца после операции, а в дальнейшем – ежегодно. При каждом визите у всех пациенток проводили тестирование на ВПЧ и Пап-тест. Кольпоскопию с эндоцервикальным выскабливанием выполняли при положительном тесте на ВПЧ или выявлении ASCUS и выше по данным Пап-теста, биопсию шейки матки производили из всех подозрительных участков по данным кольпоскопии.

Критерии резидуальной или рецидивирующей CIN базировались на результатах гистологического исследования материала биопсии или эндоцервикального выскабливания. К резидуальной форме заболевания отнесены все случаи гистологически подтвержденной CIN до получения двух последовательных нормальных результатов цитологического исследования после лечения, а к рецидивной форме CIN – все случаи гистологически подтвержденной CIN после двух последовательных нормальных результатов цитологического исследования после лечения.

2.3. Возраст пациенток

Возраст всех женщин, включенных в данное исследование, варьировал от 19 до 46 лет. При этом медиана возраста составила 34 года, нижний квартиль ($Q_{25\%}$) – 30 лет, верхний квартиль ($Q_{75\%}$) – 39 лет. Анализ распределения пациенток по возрастным интервалам показал, что более половины пациенток находилось в возрастном диапазоне от 31 до 40 лет, а пациентки старше 45 лет составляли всего 3 человека. Таким образом, практически все пациентки в данном исследовании представляли собой женщины репродуктивного возраста. В Таблице 5 представлено распределение пациентов в каждой группе в зависимости от выделенных возрастных интервалов. С учетом того, что вакцинацию против ВПЧ после операции проводили только женщинам до 45 лет, пациентки старше этого возраста не представлены в группе II.

Таблица 5 – Распределение пациенток в зависимости от возраста, n (%)

Возрастной интервал, лет	**Группа I (n=90)**	**Группа II (n=60)**	**p**
19-24	5 (5,6%)	5 (8,3%)	>0,05
25-29	13 (14,4%)	13 (21,7%)	>0,05
30-34	31 (34,4%)	15 (25,0%)	>0,05
35-39	20 (22,2%)	16 (26,7%)	>0,05
40-45	13 (14,4%)	11 (18,3%)	>0,05
> 45	8 (8,9%)	0 (0%)	>0,05

В ретроспективной группе возраст пациенток варьировал в промежутке от 19 до 46 лет, а медиана возраста составляла 34 года ($Q_{25\%}$ – 30 лет, $Q_{75\%}$ – 39 лет). В проспективной группе возраст пациенток колебался в диапазоне от 21 до 45 лет, а медиана возраста составляла 33 года ($Q_{25\%}$ – 29 лет, $Q_{75\%}$ – 38 лет). При сравнении данных двух групп по возрасту выявлено, что статистически значимых различий между ними по этому признаку не существует (p=0,174) (Рисунок 2). Таким образом, обе группы были сопоставимы по возрастным показателям.

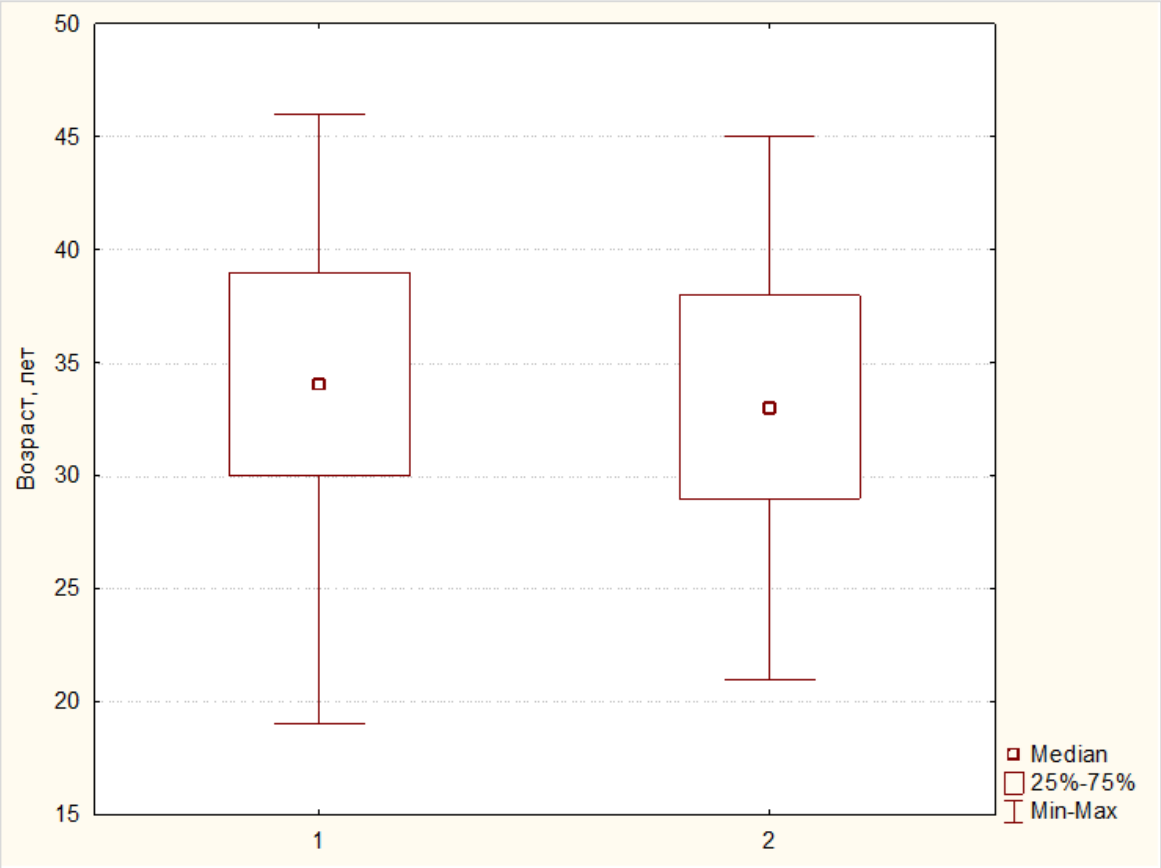

Рисунок 2 – Сравнение групп пациенток по возрасту:
1 – ретроспективная группа; 2 – проспективная группа

2.4. Анамнестические данные

2.4.1. Сопутствующие заболевания и табакокурение

Всего у 71 (47,3%) пациентки было выявлено наличие какого-либо сопутствующего заболевания негинекологического профиля. При этом доля пациенток с сопутствующими заболеваниями оказалась одинаковой в каждой из групп: 46,7% (42/90) – в группе I и 48,3% (29/60) – в группе II (p=0,994). В обеих группах пациенток чаще всего встречалась миопия, а полная структура сопутствующих заболеваний по каждой группе приведена в Таблице 6. Так как у многих пациенток присутствовало два и более коморбидных нозологических форм, общая частота всех случаев сопутствующей патологии превышает число пациенток с сопутствующими заболеваниями.

Таблица 6 – Сопутствующие заболевания негинекологического профиля, n (%)

Сопутствующие заболевания	**Группа I (n=90)**	**Группа II (n=60)**	**p**
Аденома гипофиза	1 (1,1%)	0 (0%)	>0,05
Анемия	3 (3,3%)	2 (3,3%)	>0,05
Заболевания костно-мышечной системы	11 (12,2%)	0 (0%)	>0,05
Заболевания молочной железы	3 (3,3%)	2 (3,3%)	>0,05
Заболевания уха	2 (2,2%)	2 (3,3%)	>0,05
Заболевания щитовидной железы	6 (6,7%)	1 (1,7%)	>0,05
Кожные заболевания	2 (2,2%)	1 (1,7%)	>0,05
Миопия	15 (16,7%)	16 (26,7%)	>0,05
Неврастения	4 (4,4%)	0 (0%)	>0,05
Носительство вируса иммунодефицита человека	2 (2,2%)	0 (0%)	>0,05
Ожирение	4 (4,4%)	2 (3,3%)	>0,05
Сахарный диабет 2 типа	0 (0%)	2 (3,3%)	>0,05
Сердечно-сосудистые заболевания	10 (11,1%)	2 (3,3%)	>0,05
Хронические воспалительные заболевания верхних дыхательных путей	8 (8,9%)	2 (3,3%)	>0,05
Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта	14 (15,6%)	9 (15,0%)	>0,05
Хронические заболевания легких	4 (4,4%)	2 (3,3%)	>0,05
Хронические заболевания мочевыделительной системы	13 (14,4%)	4 (6,5%)	>0,05
Эпилепсия	1 (1,1%)	0 (0%)	>0,05

Кроме этого, у 136 (90,7%) пациенток было диагностировано наличие сопутствующих заболеваний гинекологического профиля. Доля пациенток с такими заболеваниями в ретроспективной группе составила 92,2% (83/90), в проспективной группе – 88,3% (53/60). По данному показателю эти группы статистически значимых различий между собой не имели (p=0,163). Вся структура сопутствующих заболеваний гинекологического профиля по каждой группе представлена в Таблице 7. Вследствие того, что у многих пациенток имело место наличие нескольких коморбидных нозологических форм гинекологического профиля, общая частота всех случаев сопутствующей гинекологической патологии превышает число пациенток с сопутствующими заболеваниями.

Таблица 7 – Сопутствующие заболевания гинекологического профиля, n (%)

Заболевания	**Код по МКБ-10**	**Группа I (n=90)**	**Группа II (n=60)**	**p**
Аногенитальная герпетическая вирусная инфекция	A60	1 (1,1%)	1 (1,7%)	>0,05
Миома матки	D25	12 (13,3%)	11 (18,3%)	>0,05
Синдром поликистоза яичников	E28.2	7 (7,8%)	6 (10,0%)	>0,05
Хронический сальпингоофорит	N70	9 (10,0%)	5 (8,3%)	>0,05
Хронический эндометрит	N71	1 (1,1%)	1 (1,7%)	>0,05
Хронический цервицит	N72	83 (92,2%)	53 (88,3%)	>0,05
Вагинит	N76	43 (47,8%)	25 (41,7%)	>0,05
Эндометриоз матки, аденомиоз матки	N80	17 (18,9%)	9 (15,0%)	>0,05
Киста яичника	N83	4 (4,4%)	2 (3,3%)	>0,05
Полип тела матки	N84.0	2 (2,2%)	1 (1,7%)	>0,05
Эктропион шейки матки	N86	9 (10,0%)	6 (10,0%)	>0,05
Лейкоплакия шейки матки	N88.0	2 (2,2%)	1 (1,7%)	>0,05
Стеноз шейки матки	N88.2	2 (2,2%)	2 (3,3%)	>0,05
Предменструальный синдром	N94.3	2 (2,2%)	1 (1,7%)	>0,05
Бесплодие	N97	7 (7,8%)	5 (8,3%)	>0,05

Различные ИППП имели в анамнезе 146 (97,3%) пациенток. Среди ретроспективной группы доля таковых пациенток составила 96,7% (87/90), среди проспективной группы – 98,3% (59/60). По данному признаку ретроспективная и проспективная группы не имели достоверных различий между собой (p=0,190). Весь спектр и частота встречаемости различных видов инфекции в анамнезе указаны в Таблице 8. При этом достаточно часто имело место наличие в анамнезе у одной пациентки нескольких видов инфекции. Так, среди ретроспективной группы 53 (58,9%) женщины в прошлом перенесли 1 вид инфекции, 27 (30,0%) женщин – 2 вида инфекции, а 7 (7,8%) женщин – 3 вида инфекции. Среди проспективной группы 1, 2 и 3 вида инфекции перенесли 22 (36,7%), 30 (50,0%) и 7 (11,7%) женщин соответственно.

Таблица 8 – Перенесенные ИППП, n (%)

Вид инфекций	**Группа I (n=90)**	**Группа II (n=60)**	**p**
Gardnerella vaginalis	70 (77,8%)	48 (80,0%)	>0,05
Candida spp.	25 (27,8%)	15 (25,0%)	>0,05
Trichomonas vaginalis	1 (1,1%)	0 (0%)	>0,05
Chlamydia trachomatis	7 (7,8%)	4 (6,7%)	>0,05
Ureaplasma urealyticum/parvum	15 (16,7%)	18 (30,0%)	>0,05
Mycoplasma hominis	3 (3,3%)	6 (10,0%)	>0,05
Herpes simplex virus	6 (6,7%)	3 (5,0%)	>0,05
ВПЧ	87 (96,7%)	59 (98,3%)	>0,05

Табакокурение отмечено у 70 (46,7%) пациенток. Доля женщин с данной вредной привычкой среди пациенток ретроспективной группы составила 47,8% (43/90), тогда как среди пациенток проспективной группы – 45,0% (27/60). По этому признаку достоверных различий между группами не установлено (p=0,198) (Рисунок 3).

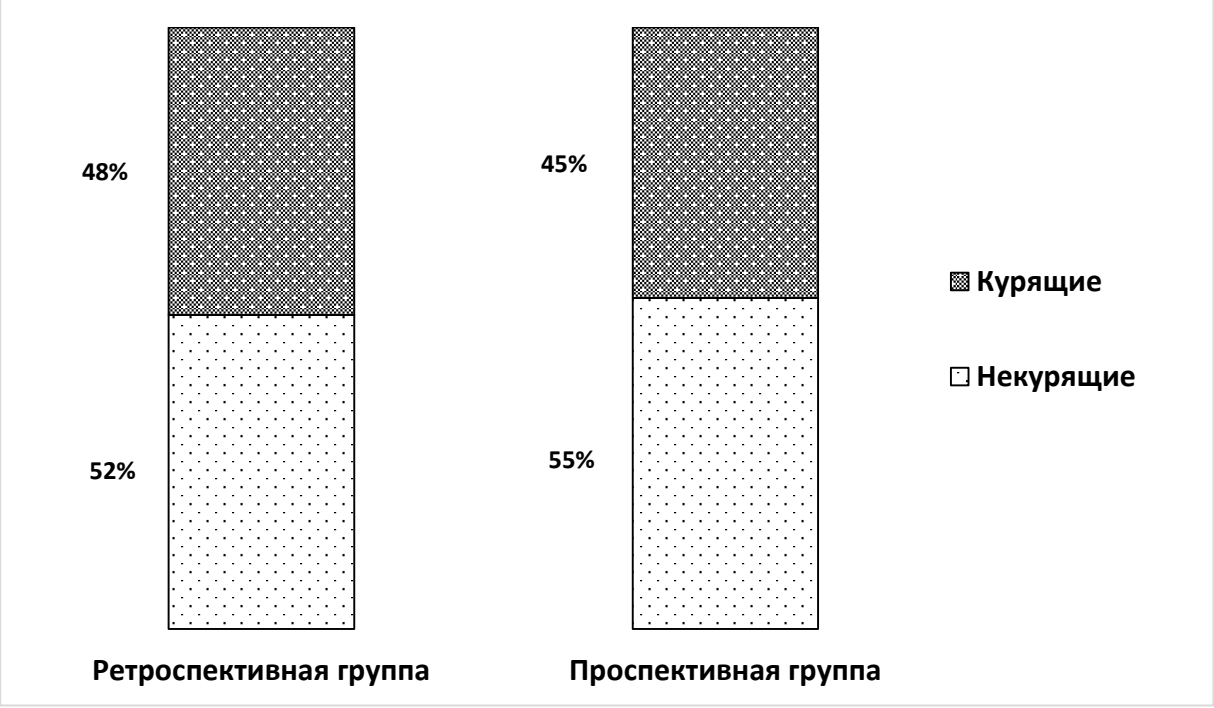

Рисунок 3 – Доля пациенток с и без табакокурения

2.4.2. Половой дебют, контрацепция, беременность и роды

Среди всей выборки пациенток возраст дебюта половой жизни колебался от 13 до 27 лет, а его медиана составила 18 лет ($Q_{25\%}$ – 16 лет, $Q_{75\%}$ – 19 лет). При этом было выявлено, что в 2/3 случаев начало половой жизни пришлось на возрастной промежуток от 16 до 18 лет (Таблица 9).

Таблица 9 – Распределение пациенток по возрасту полового дебюта

Начало половой жизни	**Группа I (n=90)**	**Группа II (n=60)**	**p**
≤ 15 лет	8 (8,9%)	5 (8,3%)	>0,05
16–18 лет	58 (64,4%)	42 (70,0%)	>0,05
19–20 лет	17 (18,9%)	8 (13,3%)	>0,05
> 20 лет	7 (7,8%)	5 (8,3%)	>0,05

В ретроспективной группе женщин дебют половой жизни варьировал в возрасте от 15 до 27 лет при медиане 18 лет ($Q_{25\%}$ – 17 лет, $Q_{75\%}$ – 19 лет), а в проспективной группе – от 13 до 23 лет при медиане 17 лет ($Q_{25\%}$ – 16 лет, $Q_{75\%}$ – 18 лет). При сравнении указанных групп по возрасту начала половой жизни достоверных различий между ними не обнаружено (p=0,189) (Рисунок 4).

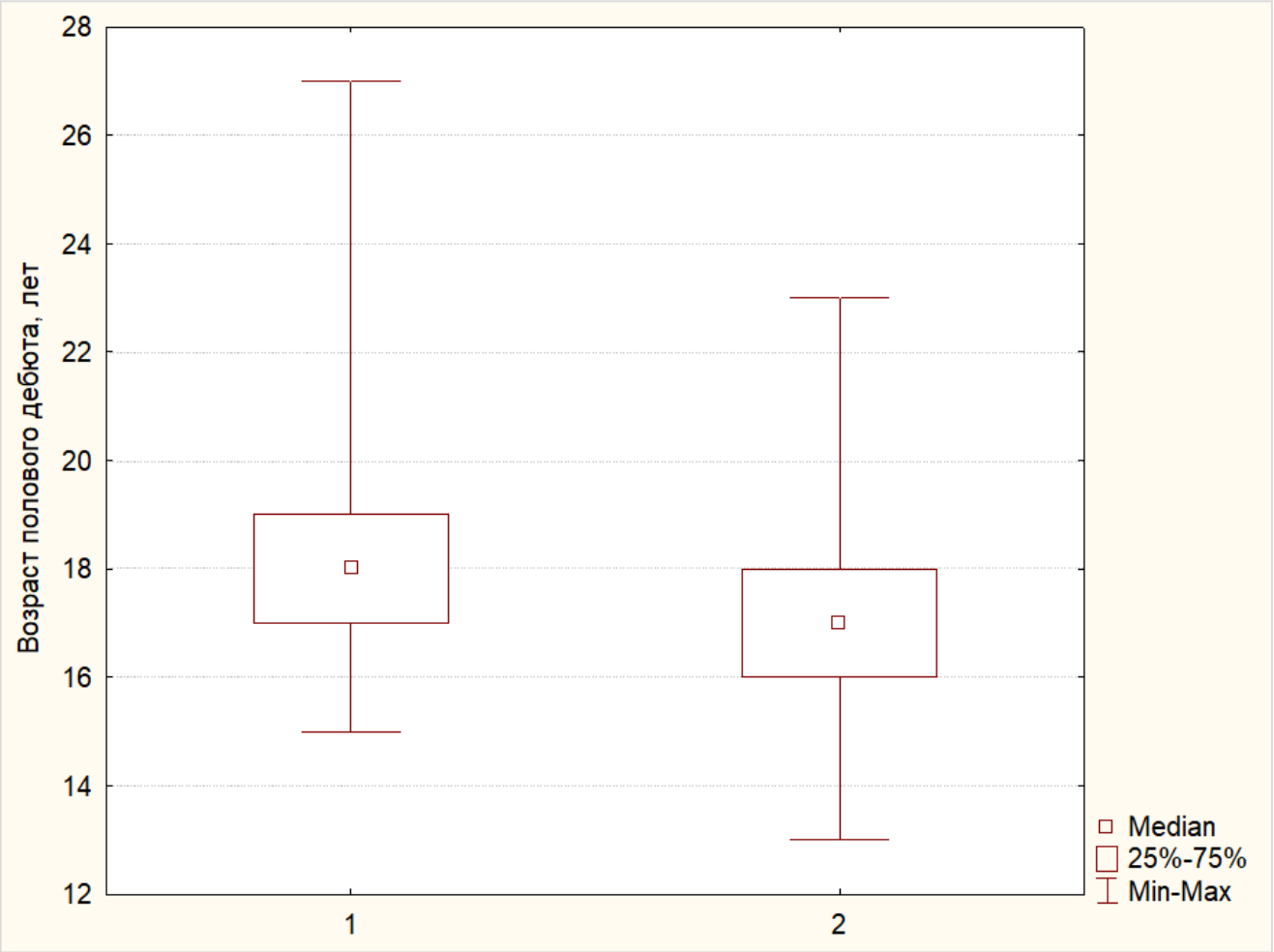

Рисунок 4 – Сравнение групп пациенток по возрасту полового дебюта:
1 – ретроспективная группа; 2 – проспективная группа

Различными способами контрацепции на протяжении своей жизни пользовались 124 (82,7%) пациентки, а остальные 26 (17,3%) женщин не применяли их. Частота использования различных методов контрацепции среди данной когорты пациентов показана в Таблице 10. Так как у многих женщин имело место применение нескольких вариантов контрацепции, суммарное число частоты использования методов контрацепции превышает количество всех женщин в группах.

Таблица 10 – Частота применения различных методов контрацепции

Методы контрацепции	**Группа I (n=90)**	**Группа II (n=60)**	**p**
Барьерные средства	30 (33,9%)	20 (33,3%)	>0,05
Гормональная контрацепция	22 (24,4%)	16 (26,7%)	>0,05
Внутриматочные средства	14 (15,6%)	8 (13,3%)	>0,05
Прерванный половой акт	14 (15,6%)	7 (11,7%)	>0,05
Спермициды	10 (11,1%)	7 (11,7%)	>0,05
Календарный метод	9 (10,0%)	5 (8,3%)	>0,05
Стерилизация	2 (2,2%)	0 (0%)	>0,05

При этом в ретроспективной группе 75 (83,3%) женщин указали на использование различных методов контрацепции, в проспективной группе – 49 (81,7%). Сравнительный анализ выявил, что по частоте использования контрацептивных средств значимых различий между ретроспективной и проспективной группами пациенток не существует (p=0,380) (Рисунок 5).

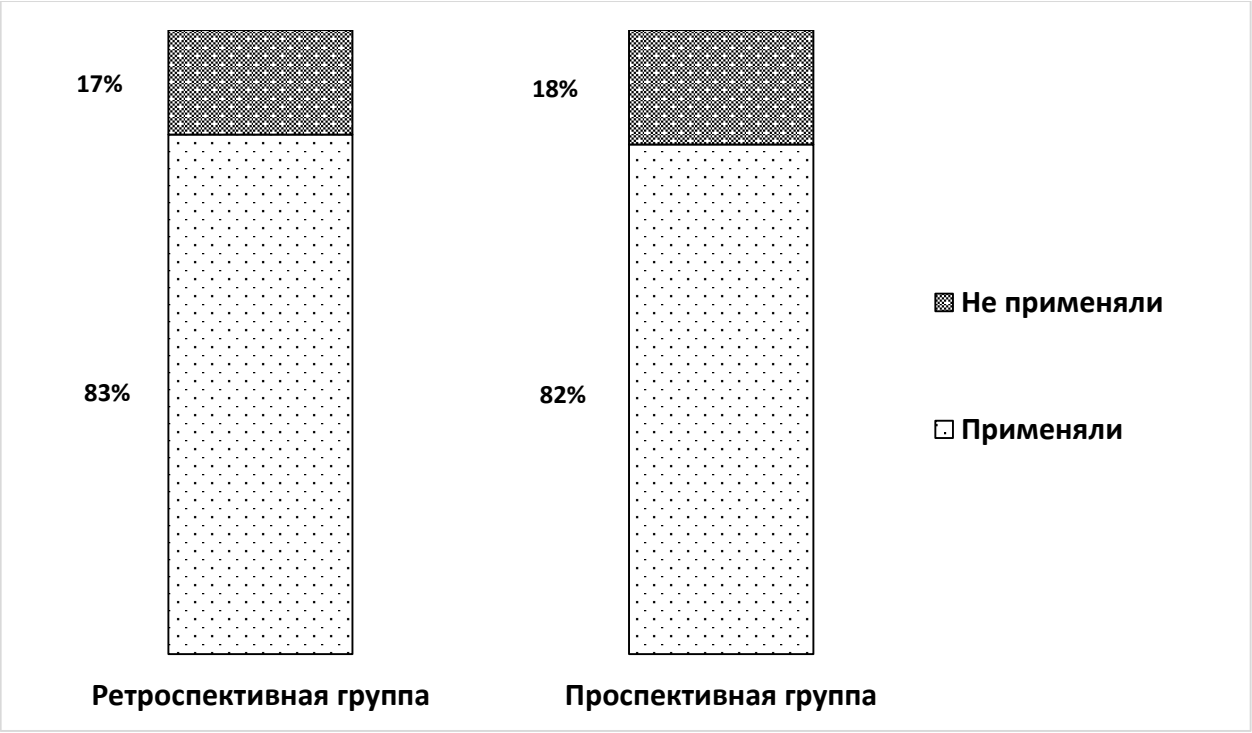

Рисунок 5 – Доля пациенток с и без применения контрацепции

Частота наступления беременности среди данных женщин варьировала от 0 до 6 случаев, а медиана данного показателя составляла 2 случая ($Q_{25\%}$ – 1 случай, $Q_{75\%}$ – 3 случая). В ретроспективной группе число случаев беременности колебалось от 0 до 6 при медиане 2 случая ($Q_{25\%}$ – 1 случай, $Q_{75\%}$ – 3 случая), в проспективной группе – от 0 до 5 при медиане 2 случая ($Q_{25\%}$ – 1 случай, $Q_{75\%}$ – 3 случая). Между группами по этому признаку достоверных различий не установлено (p=0,404).

Неразвивающаяся беременность имела места в анамнезе у 11 (7,3%) пациенток. В ретроспективной группе такого характера беременность присутствовала у 6 (6,7%) пациенток, в проспективной группе – у 5 (8,3%). При этом только у одной женщины из проспективной группы неразвивающаяся беременность развилась два раза, а у всех остальных – по одному разу. Достоверных различий между ретроспективной и проспективной группами по случаям неразвивающейся беременности не установлено (p=0,706).

Внематочная беременность встречалась у 6 (4,0%) пациенток. Среди пациенток ретроспективной группы она отмечена в 4 (4,4%) наблюдениях, проспективной группы – в 2 (3,3%) наблюдениях. Из них у двух женщин имело место развитие внематочной беременности два раза (по одному наблюдению в ретроспективной и проспективной группах), у остальных – по одному разу. Сравнение ретроспективной и проспективной групп по частоте внематочной беременности не показало наличие между ними значимых различий (p=0,824).

Выкидыш имел место у 17 (11,3%) пациенток, и во всех наблюдениях он возник однократно. Из данных наблюдений 8 случаев пришлось на пациенток ретроспективной группы, что составило 10,0%, а остальные 8 случаев – на пациенток проспективной группы (13,3%). При сравнении этих групп по случаям выкидыша существенных различий между ними не найдено (p=0,341).

Частота абортов среди указанной выборки пациенток варьировала от 0 до 4 случаев. По данному признаку не произведен расчет показателей медианы, нижнего и верхнего квартилей по количеству абортов, так как у большинства

пациенток в анамнезе не имело место выполнение аборта. При сравнении ретроспективной и проспективной групп пациенток по количеству абортов достоверных различий между ними не обнаружено (p=0,787).

Количество родов среди всей когорты женщин колебалось от 0 до 5 случаев, а его медиана была равна 1 случаю ($Q_{25\%}$ – 0 случаев, $Q_{75\%}$ – 2 случая). В проспективной группе количество родов составляло от 0 до 5 при медиане 1 случай ($Q_{25\%}$ – 1 случай, $Q_{75\%}$ – 2 случая), в ретроспективной группе – от 0 до 3 при медиане 1 случай ($Q_{25\%}$ – 0 случаев, $Q_{75\%}$ – 2 случая). Между группами по данному признаку значимых различий не выявлено (p=0,323).

Обобщенные данные по характеру распределения пациенток в зависимости от количества случаев беременности, абортов и родов в каждой группе пациенток включены в Таблице 11.

Таблица 11 – Количество случаев беременности, абортов и родов, n (%)

Показатель	**Группа I (n=90)**	**Группа II (n=60)**	**p**
Частота			
0	20 (22,2%)	13 (21,7%)	>0,05
1	19 (21,1%)	11 (18,3%)	>0,05
2	24 (26,7%)	19 (31,7%)	>0,05
3	14 (15,6%)	10 (16,7%)	>0,05
4	9 (10,0%)	6 (10,0%)	>0,05
5	2 (2,2%)	1 (1,7%)	>0,05
6	2 (2,2%)	0 (0%)	>0,05
Количество абортов:			
0	65 (72,2%)	40 (66,7%)	>0,05
1	15 (16,7%)	13 (21,7%)	>0,05
2	8 (8,9%)	5 (8,3%)	>0,05
3	1 (1,1%)	1 (1,7%)	>0,05
4	1 (1,1%)	1 (1,7%)	>0,05
Количество родов:			
0	24 (26,7%)	16 (26,7%)	>0,05
1	32 (35,6%)	22 (36,7%)	>0,05
2	27 (30,0%)	20 (33,3%)	>0,05
3	5 (5,6%)	2 (3,3%)	>0,05
4	1 (1,1%)	0 (0%)	>0,05
5	1 (1,1%)	0 (0%)	>0,05

Менструальный цикл у пациенток к моменту их включения в настоящее исследование носил регулярный характер у 128 (85,3%) женщин и нерегулярный – у 19 (12,7%), а менопауза диагностирована у 3 (2,0%) человек. По характеру менструального цикла достоверных различий между ретроспективной и проспективной группами не выявлено (p=0,499) (Рисунок 6).

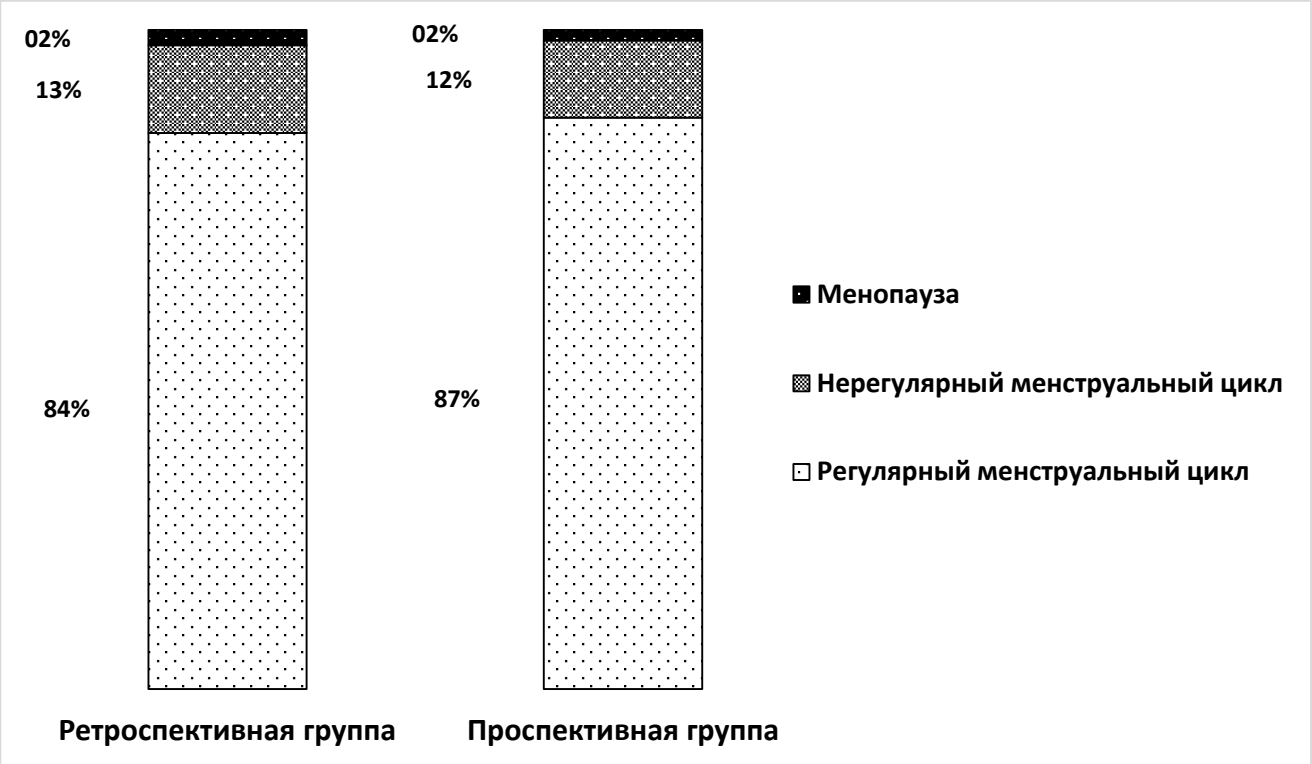

Рисунок 6 – Сравнение групп пациенток по характеру менструального цикла

2.5. Специальные методы исследования

2.5.1. Тестирование на ВПЧ

Качественное и количественное определение ДНК ВПЧ в соскобе эпителиальных клеток урогенитального тракта методом ПЦР проводили на 3 генотипа низкого онкогенного риска (6, 11 и 44 генотипы) и 14 генотипов высокого онкогенного риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68 генотипы). При этом результат считали положительным, если в анализируемом

образце биологического материала обнаружена ДНК, специфичная для ВПЧ исследуемых типов в выявленной концентрации (логарифм копий ДНК ВПЧ на 10^5 эпителиальных клеток (Lg копий ДНК/10^5 эпителиальных клеток) и более). Результат теста считали отрицательным, если в анализируемом образце биологического материала не найдено фрагментов ДНК, специфичных для вируса папилломы человека исследованных типов либо концентрация ДНК возбудителей в образце ниже границы чувствительности теста (менее Lg копий ДНК/10^5 эпителиальных клеток).

2.5.2. Микробиологические исследования

Для оценки инфицированности половых путей проводили различные микробиологические исследования. С целью определения влагалищной микрофлоры проводили микроскопию мазков отделяемого влагалища из заднего свода влагалища и цервикального канала, окрашенных гематоксилином и эозином.

Состояние вагинального микробиоценоза исследовали путем выполнения посева отделяемого влагалища и цервикального канала на факультативно-анаэробную группу микроорганизмов. Материал для бактериологического исследования из цервикального канала получали с помощью специальных одноразовых стерильных инструментов. Посев на кокковую флору проводили на молочнокислый агар (для выделения штаммов стафилококка) и на кровяной агар (для обнаружения стрептококка), на среду Эндо и Рейсселя – для выявления энтеробактерий. В результате данного исследования осуществляли идентификацию выделенных микроорганизмов до вида, определяли их чувствительность к антибиотикам.

Наличие ИППП определяли методом ПЦР ДНК соскобов цервикального канала с использованием наборов «Полимик» (фирма «ЛИТЕХ») либо тест-системы «Фемофлор Скрин» (ООО «НПО ДНК-Технология»). Для условно-

патогенной флоры (Gardnerella vaginalis, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum/parvum и Candida spp.) тест считали положительным, если в анализируемом образце биологического материала найден фрагмент ДНК, специфичный для определенного микроорганизма, в концентрации более или равно 10^4 копий в пробе.

2.5.3. Цитологическое исследование

Соскоб для цитологического исследования брали с помощью щетки (Cervix-brush) со съемной конусовидной головкой. После тщательного очищения шейки матки от слизи, искажающей результат цитологического исследования, конусовидную головку вводили в цервикальный канал наиболее выступающей частью, при этом остальная часть головки щетки оказывалась плотно прижатой к экзоцервиксу. Затем совершали вращательные движения (2 против часовой стрелки и 3 – по ходу). Это обеспечило максимальное и малотравматичное получение поверхностно расположенных клеток слизистой оболочки шейки матки – экзо- и эндоцервикса. Затем цитощетку помещали в специальный флакон (виалу) с жидким стабилизатором, обеспечивающим фиксацию, защищающим от контаминации и позволяющим сохранить морфологическую структуру. Весь клеточный материал распределяли в жидкой среде, а в дальнейшем непосредственно в лаборатории переносили на предметное стекло в виде монослоя.

У 4 (6,7%) пациенток проспективной группы в случаях трудной дифференцировкой степени поражения и сомнительных поражений (ASCUS, LSIL) при проведении цитологического исследования в том же образце биологического материала дополнительно выполняли иммуноцитохимический тест с целью выявления экспрессии белков p16 и Ki67 с использованием диагностического набора CINtec© при взаимодействии с крысиными антителами.

Все результаты цитологического исследования оценивали согласно

классификации Бетесда (The Bethesda System) (Рисунок 7).

Заключение	Характеристика
NILM («цитограмма без особенностей»)	Отсутствие внутриклеточного поражения или злокачественности, то есть клетки не изменены, онкологической настороженности нет.
Доброкачественные изменения	Инфекции (могут присутствовать трихомонада, грибы рода Candida, кокки, диплококки, изменения, связанные с присутствием вируса герпеса). Реактивные изменения эпителия (воспалительная атипия, плоскоклеточная метаплазия, гиперкератоз, паракератоз, дегенеративные и репаративные изменения). Атрофия с воспалением (атрофический кольпит, плоскоклеточная метаплазия, гиперкератоз, паракератоз).
ASCUS	Образцы с клеточными изменениями, которые выражены более существенно, чем реактивные, но количественно или качественно недостаточны для постановки диагноза LSIL (CIN I). Клетки плоского эпителия с атипией неясного происхождения, не исключающие высокую степень поражения – подозрение на HSIL (CIN II, CIN III).
LSIL	Признаки папилломавирусной инфекции, CIN I. В большинстве случаев связано с воспалением и папилломавирусной инфекцией.
HSIL	CIN II, CIN III, CIS (внутриэпителиальный рак). Степени дисплазии по глубине поражения эпителия.
Плоскоклеточный инвазивный рак	Стадия уточняется при гистологическом исследовании после биопсии, подтверждается после операции.

Рисунок 7 – Классификации Бетесда

2.5.4. Расширенная кольпоскопия

Осмотр и ревизию состояния эпителия слизистой шейки матки, влагалища и вульвы проводили с помощью кольпоскопа «Leisegang» (Германия) при увеличении ×15, а с помощью видеоприставки документировали полученные кольпоскопические картины.

При проведении кольпоскопии слизистую оболочку шейки матки исследовали как без обработки, так и с последующей обработкой 3% раствором уксусной кислоты, а затем 2% водным раствором Люголя. При этом оценивали следующие параметры: цвет и поверхность эпителия, характер сосудистого рисунка, локализация и характер стыка многослойного плоского и цилиндрического эпителиев, наличие и форма желез, реакция на раствор уксусной кислоты и раствор Люголя, определение границ патологического образования. Кроме того, определяли точки для прицельного взятия соскобов и биоптатов для цитологического и гистологического исследований. При выявлении при цитологическом исследовании соскобов с шейки матки аномальных цитологических картин им проводилась кольпоскопия динамической спектральной визуализацией (DySIS-кольпоскопия).

Для описания кольпоскопической картины использовали протокол на основе классификации кольпоскопических терминов, предложенной Номенклатурным Комитетом и одобренной на 14-ом Всемирном конгрессе Международной Федерации по кольпоскопии и патологии шейки матки (2011, Рио-де-Жанейро, Бразилия) (Рисунок 8).

<table>
<tr><th colspan="4">МЕЖДУНАРОДНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ КОЛЬПОСКОПИЧЕСКИХ ТЕРМИНОВ</th></tr>
<tr><td colspan="2">Общие положения</td><td colspan="2">– Адекватная/неадекватная картина (с указанием причины, например объективная оценка цервикса затруднена из-за воспаления, кровотечения, рубцовых изменений и т.д.)
– Граница между многослойным плоским и цилиндрическим эпителием: визуализируется полностью; частично; не визуализируется
– Зона трансформации: тип I, II, III.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Нормальные кольпоскопические картины</td><td colspan="2">– Многослойный плоский эпителий:
• Зрелый
• Атрофический
– Цилиндрический эпителий:
• Эктопия
– Метапластический эпителий:
• Наботовы кисты
• Открытые железы (крипты)
– Децидуоз (при беременности)</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Аномальные кольпоскопические картины</td><td>Общие принципы</td><td colspan="2">Локализация поражения: в пределах или вне зоны трансформации; соответствие с циферблатом
Размеры области поражения: в процентном соотношении с цервиксом</td></tr>
<tr><td>Степень I (слабовыраженное поражение)</td><td>Тонкий ацетобелый эпителий с неровными нечеткими краями</td><td>• Нежная мозаика
• Нежная пунктация</td></tr>
<tr><td>Степень II (выраженное поражение)</td><td>– Плотный ацетобелый эпителий с четкими контурами
• Быстрое побеление
– Ацетобелый плотный ободок вокруг открытых желез (крипт)</td><td>• Грубая мозаика
• Грубая пунктация
• Внутри поражения -контуры более плотного ацетобелого участка
•Признак бугристости</td></tr>
<tr><td>Неспецифические признаки</td><td colspan="2">• Лейкоплакия (кератоз, гиперкератоз)
• Эрозия
• Окрашивание раствором Люголя (проба Шиллера): йодпозитивное/ йоднегативное.</td></tr>
<tr><td></td><td>Подозрение на инвазию</td><td colspan="2">Атипические сосуды
Дополнительные признаки: "ломкие" сосуды; неровная поверхность; экзофитные поражения; области некроза, изъязвления.</td></tr>
<tr><td>Другие кольпоскопические картины</td><td colspan="3">•Врожденная зона трансформации • Стеноз • Полипы
• Кондиломы • Врожденные аномалии • Эндометриоз
• Последствия ранее проведенного лечения • Воспаление</td></tr>
</table>

Рисунок 8 – Протокол кольпоскопического исследования

2.5.5. Биопсия шейки матки и гистологическое исследование

С учетом аномальной кольпоскопической картины всем пациенткам была выполнена биопсия шейки матки либо эндоцервикальное выскабливание из участков с наиболее выраженными изменениями. Биопсию шейки матки проводили с применением высокочастотного радиохирургического прибора «Surgitron» («Ellman Int.», США), с исходной частотой 3,8 МГц использовали в различных режимах работы: фильтрованная волна, полностью и частично выпрямленная волна (режимы: разрез, разрез с коагуляцией, коагуляция и гемостаз).

Биоптаты и конусы шейки матки исследовались без архива, с маркировкой эндоцервикального и влагалищного краев эксцизии. Фрагменты шейки матки помещали в 10% раствор нейтрального формалина для фиксации и после стандартной гистологической проводки заливали в парафиновые блоки. Гистологические срезы толщиной 3-4 мкм изготавливали на ротационном микротоме «Thermo Scientific HM355S» (не менее двух срезов с блока), окрашивали гематоксилином и эозином. Иммуногистохимическое исследование с моноклональными мышиными антителами к человеческому белку p16 и моноклональными кроличьими антителами к Ki-67 проводили с помощью иммуностейнера «Thermo Scientific Lab Vision Autosteiner 480S». Гистологическое исследование срезов шейки матки проводилось бинокулярным микроскопом «Leica DM2000».

2.6. Методы статистической обработки

Статистический анализ результатов исследования выполнен с помощью программы SPSS 19.0. При проведении статистического исследования все наблюдаемые переменные были классифицированы как количественные и качественные. Так как распределение всех количественных признаков внутри

представленных выборок мужчин отличалось от закона нормального распределения признаков, для их описания были использованы следующие характеристики: число объектов исследования (n), медиану (Me), нижний ($Q_{25\%}$) и верхний ($Q_{75\%}$) квартили.

Сравнение групп пациентов по количественным признакам проводили с использованием U-критерия Манна-Уитни. Описание качественных признаков выполняли путем вычисления их абсолютных (n) и относительных частот (%). Сравнение групп пациентов по качественным признакам проводили с использованием точного критерия Фишера.

Для оценки роли различных прогностических факторов в развитии рецидива и остаточных поражений CIN после оперативного лечения был проведен однофакторный анализ с расчетом показателя отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ) для каждого изучаемого признака. Если показатель ОШ превышал значение 1,0, то считали, что данный признак имеет прямую связь с вероятностью возникновения неудачи оперативного лечения в виде развития рецидива или наличия остаточного поражения CIN. Значение ОШ показывал, во сколько раз шансы наступления данного исхода при указанном первом значении рассматриваемого признака выше, чем при втором значении. Если показатель ОШ имел меньше 1,0, то это означало, что данный фактор имеет обратную связь с вероятностью наступления указанного исхода лечения.

Во всех проведенных статистических тестах в нашем исследовании различие считали достоверным при уровне значимости (p) <0,05.

ГЛАВА 3.
РЕЗУЛЬТАТЫ ПРЕДОПЕРАЦИОННОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ, ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО НАБЛЮДЕНИЯ РЕТРОСПЕКТИВНОЙ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОК

3.1. Виды оперативного лечения

Среди пациенток ретроспективной группы в 34 (37,8%) случаях была выполнена петлевая эксцизия шейки матки и в 56 (62,2%) – конизация шейки матки. Структура оперативных вмешательств в зависимости от степени выраженности CIN в данной группе приведена в Таблице 12.

Таблица 12 – Частота применения различных вариантов эксцизионного лечения в ретроспективной группе в зависимости от степени выраженности CIN

Степень выраженности CIN	**Вид эксцизионного лечения**	**n (%)**
CIN I	Петлевая эксцизия шейки матки	15 (16,7%)
CIN II	Петлевая эксцизия шейки матки	12 (13,3%)
	Конизация шейки матки	7 (7,8%)
CIN III	Петлевая эксцизия шейки матки	7 (7,8%)
	Конизация шейки матки	49 (54,4%)

Показаниями к проведению эксцизионного лечения при LSIL (CIN I) служили:

- обширное поражение CIN;
- персистенция CIN I более 24 месяцев;
- возраст пациентки старше 35 лет.

3.2. Результаты предоперационного обследования

3.2.1. Носительство и персистирование ВПЧ

Постоянное или интермиттирующее носительство одного либо нескольких генотипов ВПЧ в течение периода жизни, предшествовавшего настоящему исследованию, было отмечено у 87 (96,7%) женщин из ретроспективной группы, и всего лишь у 3 (3,3%) женщин не было указаний в анамнезе на персистенцию ВПЧ. Среди пациентов, имевших положительный статус по ВПЧ-инфекции в анамнезе, количество идентифицированных в течение жизни генотипов ВПЧ колебалось от 1 до 6 (Таблица 13). В данной таблице число генотипов ВПЧ представляет собой суммарное число вариантов ВПЧ, обнаруженных у одной пациентки в какой-либо период жизни, а не число случаев одновременного выявления указанного количества разновидностей ВПЧ.

Таблица 13 – Распределение пациенток по числу генотипов ВПЧ в анамнезе

Количество генотипов ВПЧ, обнаруженных в течение жизни	**Пациентки ретроспективной группы, n (%)**
0	3 (3,3%)
1	43 (47,8%)
2	31 (34,4%)
3	8 (8,9%)
4	3 (3,3%)
5	1 (1,1%)
6	1 (1,1%)
7	–

Различные генотипы ВПЧ, обнаруженных в течение всей жизни среди пациентов указанной группы, приведены в Таблице 14. Так как у многих пациентов было зафиксировано наличие нескольких разновидностей ВПЧ,

суммарное число обнаруженных генотипов ВПЧ превышает общее количество пациентов, включенных в данную группу. Суммарно в ретроспективной группе было идентифицировано всего 15 различных генотипов ВПЧ. При этом наиболее распространенным вариантом ВПЧ был генотип 16. Кроме генотипа 16, в пятерку наиболее часто встречающихся разновидностей входили генотипы 18, 31, 33 и 58.

Таблица 14 – Частота выявления различных генотипов ВПЧ в течение жизни

Генотипы ВПЧ, выявленные в течение жизни	**Пациентки ретроспективной группы, n (%)**
16	57 (63,3%)
18	17 (18,9%)
31	11 (12,2%)
33	8 (8,9%)
35	5 (5,6%)
39	1 (1,1%)
44	1 (1,1%)
45	1 (1,1%)
51	4 (4,4%)
52	4 (4,4%)
56	5 (5,6%)
58	6 (6,7%)
59	3 (3,3%)
66	1 (1,1%)
68	2 (2,2%)

Сроки персистирования инфекции ВПЧ к моменту включения пациентов в исследование имели широкий разброс – от 0 до 12 лет. При этом цифру «0» присваивали, если ВПЧ был впервые выявлен только во время обследования в ходе настоящего исследования. Продолжительность персистирования инфекции ВПЧ в ретроспективной группе варьировали от 1 до 12 лет при медиане 3 года ($Q_{25\%}$ – 1 год, $Q_{75\%}$ – 5 лет).

На момент включения пациентов в исследование и проведения соответствующего предоперационного обследования частота обнаружения, количество и структура выявленных генотипов ВПЧ несколько отличались от вышеуказанных аналогичных анамнестических показателей. Так, в результате предоперационного обследования положительный статус по ВПЧ был подтвержден у всех 90 (100,0%) пациенток ретроспективной группы. При обнаружении ВПЧ в большинстве случаев имело место наличие одного генотипа вируса, а количество выявленных генотипов варьировало от 1 до 6 при его медиане 1 ($Q_{25\%}$ – 1, $Q_{75\%}$ – 2). Распределение пациенток внутри группы в зависимости от количества обнаруженных типов ВПЧ в ходе непосредственного предоперационного обследования представлено в Таблице 15.

Таблица 15 – Число генотипов ВПЧ при предоперационном обследовании, n (%)

Количество генотипов ВПЧ	**Пациентки ретроспективной группы, n (%)**
1	51 (56,7%)
2	31 (34,4%)
3	3 (3,3%)
4	3 (3,3%)
5	1 (1,1%)
6	1 (1,1%)

В ходе предоперационного обследования среди всех пациенток ретроспективной группы всего было обнаружено 15 различных генотипов ВПЧ, которые приведены в Таблице 16. В данной таблице итоговое число выявленных генотипов ВПЧ превышает общее количество пациенток, как как в ряде наблюдений у одной пациентки находили несколько вариантов ВПЧ. Из всех выявленных разновидностей ВПЧ 14 генотипов (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68) представляли собой генотипы высокого онкогенного риска, а из категории генотипов с низким онкогенным потенциалом были обнаружен

только 1 генотип (44), который встречался лишь в одном наблюдении. Таким образом, практически во всех наблюдениях с положительным статусом ВПЧ имело место присутствие одного или нескольких генотипов ВПЧ с высоким онкогенным риском.

Таблица 16 – Частота встречаемости различных генотипов ВПЧ

Генотипы ВПЧ	**Пациентки ретроспективной группы, n (%)**
16	50 (55,6%)
18	14 (15,6%)
31	9 (10,0%)
33	8 (8,9%)
35	5 (5,6%)
39	1 (1,1%)
44	1 (1,1%)
45	1 (1,1%)
51	3 (3,3%)
52	4 (4,4%)
56	4 (4,4%)
58	6 (6,7%)
59	2 (2,2%)
66	1 (1,1%)
68	1 (1,1%)
Сочетание нескольких генотипов	39 (43,3%)

Суммарный количественный показатель обнаруженных при предоперационном обследовании различных типов ВПЧ варьировал от 3,2 до 9,7 lg копий ДНК/10^5 эпителиальных клеток при его медиане 5,66 lg копий ДНК/10^5 эпителиальных клеток ($Q_{25\%}$ – 4,8 lg копий ДНК/10^5 эпителиальных клеток, $Q_{75\%}$ – 6,9 lg копий ДНК/10^5 эпителиальных клеток).

3.2.2. Микробиологические исследования

По данным микробиологического исследования урогенитального тракта на этапе предоперационного обследования у 21 (23,3%) пациентки ретроспективной группы констатировано наличие нормальной картины (нормобиоты), а у остальных 69 (76,7%) пациенток диагностирован бактериальный вагиноз. Выявленные в ходе предоперационного обследования ИППП у данной группы пациенток представлены в Таблице 17. Так как у ряда пациенток имело место присутствие нескольких видов инфекций, общее количество идентифицированных инфекций превышает общее число пациенток в данной группе. Во всех наблюдениях с обнаруженной ИППП перед выполнением оперативного лечения была проведена соответствующая этиотропная терапия и достигнута элиминация возбудителя.

Таблица 17 – Микробиота пациенток ретроспективной группы перед операцией

Вид микроорганизмов	**n**	**%**
Atopobium vaginae	43	47,8%
Enterobacteriaceae	11	12,2%
Staphylococcus spp.	10	11,1%
Streptococcus spp.	5	5,6%
Gardnerella vaginalis	53	58,9
Mycoplasma hominis	4	4,4
Ureaplasma urealyticum	25	27,8
Candida spp.	38	42,2
Chlamydia trachomatis	3	3,3
Trichomonas vaginalis	1	1,1
Herpes simplex virus 2	7	7,8

3.2.3. Цитологическое исследование

По данным цитологического исследования соскоба с шейки матки, выполненного непосредственно перед проведением оперативного лечения, у подавляющего большинства (78,9%) пациенток ретроспективной группы было идентифицировано наличие различных вариантов HSIL. Распределение всей выборки пациенток в зависимости от полученных данных цитологического исследования показано в Таблице 18.

Таблица 18 – Данные цитологического исследования мазков с шейки матки

Заключение цитологического исследования	**Характеристика цитологических данных**	**Пациентки ретроспективной группы, n (%)**
LSIL (CIN I)	Низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения; легкая дисплазия	15 (16,7%)
HSIL (CIN II)	Высокая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения; умеренно выраженная дисплазия	22 (24,4%)
HSIL (CIN III)	Высокая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения; резко выраженная дисплазия	49 (54,4%)
ASCUS	Клеточные элементы трудно поддаются классификации и именуются как атипические клетки плоского эпителия неопределенного значения	4 (4,4%)

3.2.4. Расширенная кольпоскопия

При кольпоскопии у всех пациенток ретроспективной группы были обнаружены различные варианты аномальных картин, которые имели разную степень выраженности своих проявлений. Так как в большинстве наблюдений у одной пациентки отмечалось наличие нескольких аномальных кольпоскопических

признаков, суммарная частота всех диагностированных кольпоскопических картин превышает общее количество пациенток (Таблица 19).

Таблица 19 – Результаты кольпоскопии у пациенток ретроспективной группы

Кольпоскопические признаки			**n=90**	**%**
Общие положения	Зона трансформации типа I		6	6,7
	Зона трансформации типа II		27	30,0
	Зона трансформации типа III		57	63,3
Аномальные кольпо-скопические картины	Степень I (слабо выраженные изменения)	Тонкий ацетобелый эпителий с неровными нечеткими контурами	12	13,3
		Нежная пунктация	9	10,0
		Нежная мозаика	6	6,7
	Степень II (выраженные поражения)	Плотный ацетобелый эпителий с четкими контурами	25	27,8
		Ацетобелый плотный ободок вокруг открытых желез	24	26,7
		Грубая мозаика	19	21,1
		Грубая пунктация	13	14,4
		Внутри поражения – контуры более плотного ацетобелого участка	6	6,7
		Приподнятые края	2	2,2
	Неспецифи-ческие признаки	Лейкоплакия	6	6,7
		Иоднегативная зона	64	71,1
Подозрения на инвазию		Атипичные сосуды	2	2,2
Другие варианты кольпоскопической картины		Полиповидные образования цервикального канала	4	4,4
		Кондиломы	3	3,3
		Воспаление	68	75,6

3.2.5. Биопсия шейки матки и гистологическое исследование

По результатам гистологического исследования биопсийного материала среди пациенток ретроспективной группы были получены следующие данные, которые включены в Таблицу 20.

Таблица 20 – Результаты дооперационного гистологического исследования биоптата у пациенток ретроспективной группы

Заключение	**Пациентки ретроспективной группы, n (%)**
CIN I	15 (16,7%)
CIN II	18 (20,0%)
CIN III	57 (63,3%)

3.3. Послеоперационные гистологические результаты

Послеоперационное патоморфологическое исследование удаленных хирургических образцов выявило, что среди пациенток ретроспективной группы в большинстве случаев имело место наличие HSIL (Таблица 21).

Таблица 21 – Данные послеоперационного гистологического исследования у пациенток ретроспективной группы

Заключение	**n (%)**
CIN I	15 (16,7%)
CIN II	19 (21,1%)
CIN III	56 (62,2%)

Примеры различных вариантов результатов гистологического исследования удаленного операционного материала у пациенток ретроспективной группы представлены на Рисунках 9–10.

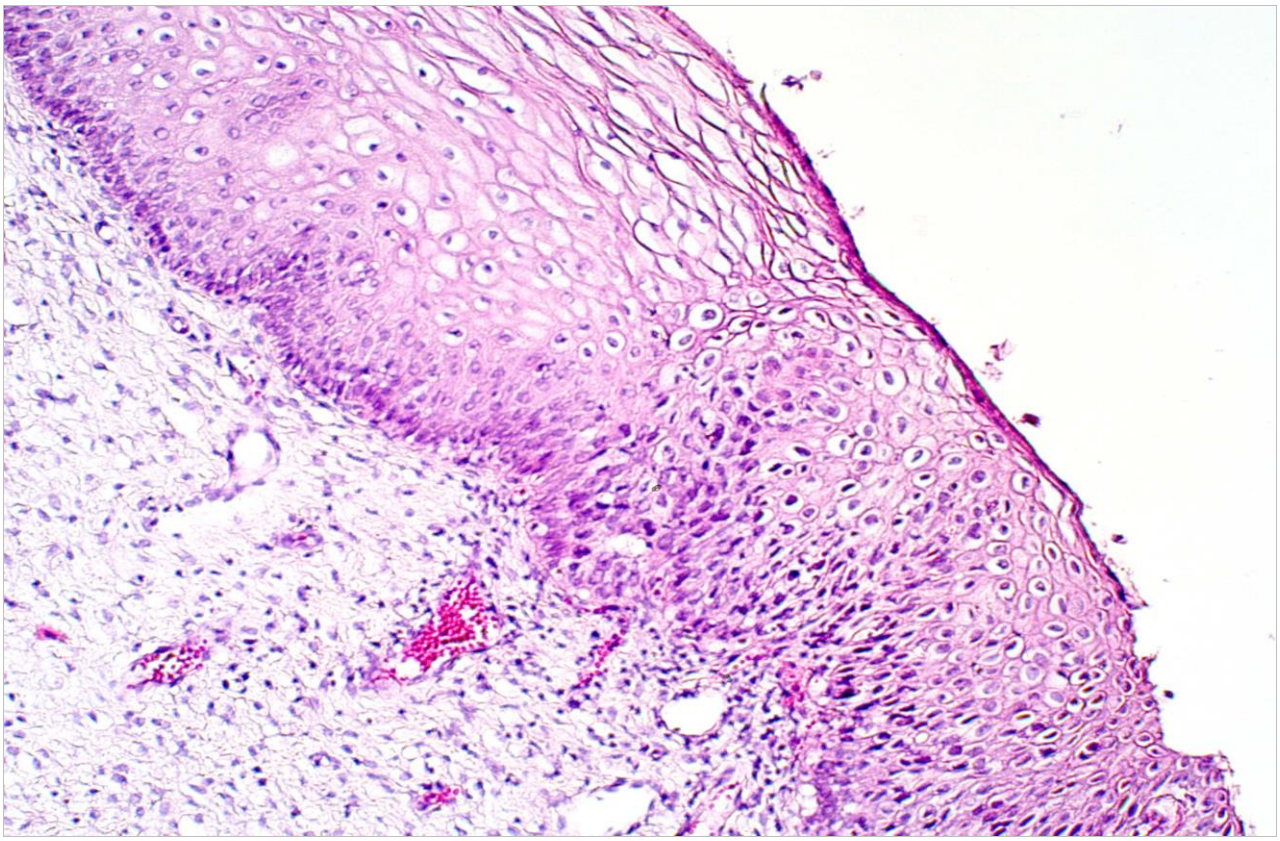

Рисунок 9 – Биоптат из шейки матки: LSIL (койлоциты, паракератоз), ×100; окраска гематоксилином и эозином

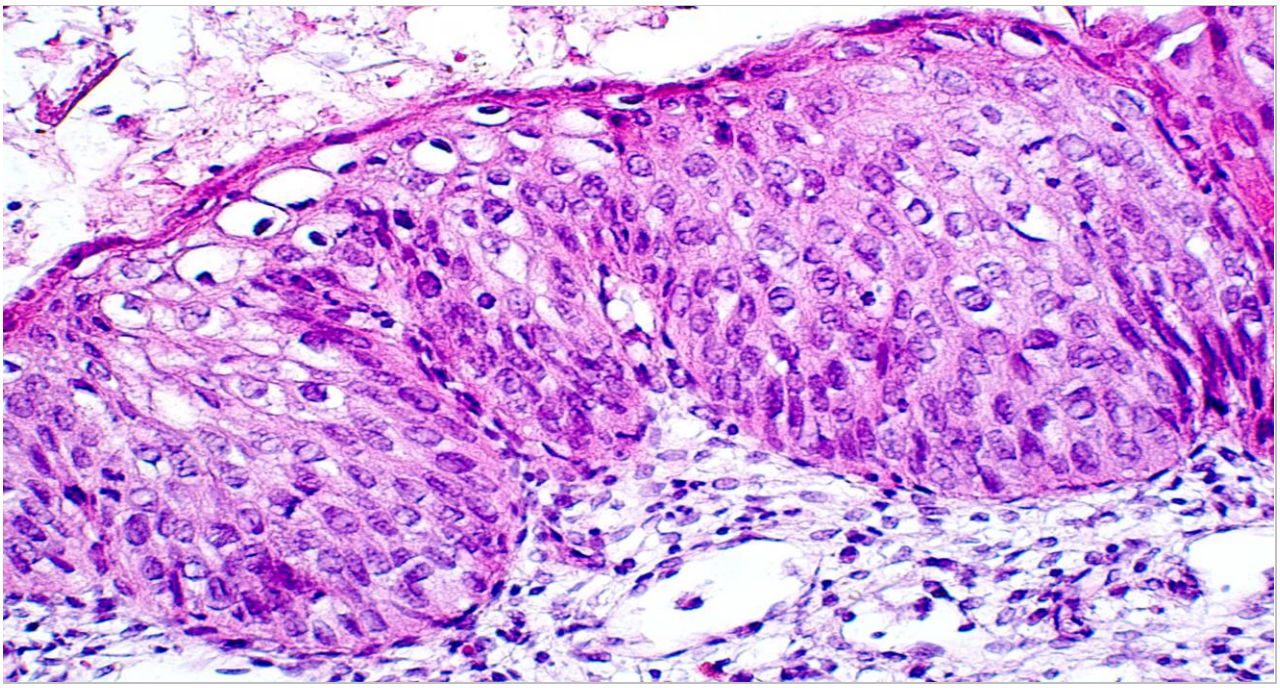

Рисунок 10 – Биоптат из шейки матки: HSIL (CINII) с распространением на отдельные крипты, ×200; окраска гематоксилином и эозином

По данным послеоперационного патоморфологического исследования положительный край резекции шейки матки был отмечен у 30 (33,3%) пациенток ретроспективной группы, а отрицательный – у 60 (66,7%). Среди наблюдений с положительным хирургическим краем в большинстве случаев встречался эндоцервикальный вариант. Все данные о статусе хирургического края и поражении эндоцервикальных крипт неопластическим процессом среди пациенток ретроспективной группы приведены в Таблице 22.

Таблица 22 – Состояние хирургического края и эндоцервикальных крипт у пациенток ретроспективной группы

ПОКАЗАТЕЛЬ	**n**	**%**
Статус хирургического края:		
отрицательный	60	66,7%
положительный	30	33,3%
Тип положительного хирургического края:		
эндоцервикальный	12	40,0%
эктоцервикальный	12	30,0%
оба типа	9	30,0%
Поражение эндоцервикальных крипт:		
да	61	67,8%
нет	29	32,2%
Поражение эндоцервикса:		
Да	59	65,6%
нет	31	34,0%

Примеры патоморфологической картины поражения эндоцервикальных крипт, положительного и отрицательного хирургического края резекции представлены на Рисунках 11–12.

Рисунок 11 – HSIL/CINII-III с распространением на крипты эндоцервикса и патологическими изменениями во влагалищном крае конуса, ×50; окраска гематоксилином и эозином

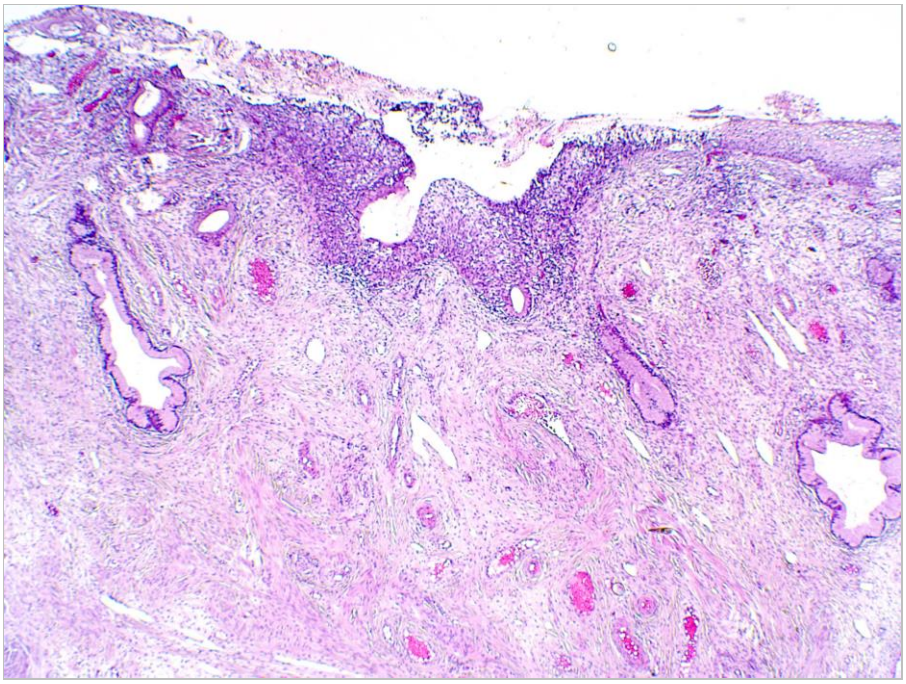

Рисунок 12 – HSIL/ CIN II-III на ограниченном участке зоны трансформации с неглубоким распространением в отдельные крипты эндоцервикса без патологических изменений в краях эксцизии, ×25; окраска гематоксилином и эозином

3.4. Результаты послеоперационного наблюдения

После оперативного лечения среди пациенток ретроспективной группы имело место как персистирование имевшихся генотипов, так и инфицирование новыми генотипами ВПЧ. Данные по частоте поражения и генотипам при персистировании ВПЧ по всем срокам послеоперационного наблюдения отражены в Таблице 23, а при поражении новыми генотипами ВПЧ – в Таблице 24.

Таблица 23 – Персистирование ВПЧ после эксцизионного лечения у пациенток ретроспективной группы, n (%)

Генотипы	**До лечения**	**Через 3 мес.**	**Через 6 мес.**	**Через 12 мес.**	**Через 18 мес.**	**Через 24 мес.**	**Через >24 мес.**
16	60 (66,7%)	7 (7,8%)	7 (7,8%)	10 (11,1%)	12 (13,3%)	15 (16,7%)	15 (16,7%)
18	14 (15,6%)	4 (4,4%)	4 (4,4%)	4 (4,4%)	4 (4,4%)	4 (4,4%)	4 (4,4%)
31	9 (10,0%)	-	-	-	-	-	-
33	8 (8,9%)	3 (3,3%)	3 (3,3%)	3 (3,3%)	3 (3,3%)	3 (3,3%)	3 (3,3%)
35	5 (5,6%)	-	-	-	-	-	-
39	1 (1,1%)	-	-	-	-	-	-
44	1 (1,1%)	-	-	-	-	-	-
45	1 (1,1%)	1 (1,1%)	-	1 (1,1%)	1 (1,1%)	1 (1,1%)	1 (1,1%)
51	3 (3,3%)	3 (3,3%)	3 (3,3%)	1 (1,1%)	3 (3,3%)	3 (3,3%)	3 (3,3%)
52	4 (4,4%)	-	-	1 (1,1%)	1 (1,1%)	1 (1,1%)	1 (1,1%)
56	4 (4,4%)	3 (3,3%)	2 (2,2%)	3 (3,3%)	4 (4,4%)	4 (4,4%)	4 (4,4%)
58	6 (6,7%)	3 (3,3%)	1 (1,1%)	2 (2,2%)	3 (3,3%)	3 (3,3%)	3 (3,3%)
59	2 (2,2%)	-	-	1 (1,1%)	1 (1,1%)	1 (1,1%)	1 (1,1%)
66	1 (1,1%)	-	-	-	-	-	-
68	1 (1,1%)	1 (1,1%)	1 (1,1%)	1 (1,1%)	1 (1,1%)	1 (1,1%)	1 (1,1%)
Всего	**90 (100,0%)**	**19 (21,1%)**	**24 (26,7%)**	**24 (26,7%)**	**24 (26,7%)**	**24 (26,7%)**	**24 (26,7%)**

Таблица 24 – Инфицирование новыми генотипами ВПЧ после эксцизионного лечения у пациенток ретроспективной группы, n (%)

Генотипы	**Через 3 мес.**	**Через 6 мес.**	**Через 12 мес.**	**Через 18 мес.**	**Через 24 мес.**	**Через >24 мес.**
16	1 (1,1%)	1 (1,1%)	1 (1,1%)	1 (1,1%)	1 (1,1%)	3 (3,3%)
18	-	1 (1,1%)	2 (2,2%)	2 (2,2%)	2 (2,2%)	2 (2,2%)
44	-	1 (1,1%)	1 (1,1%)	1 (1,1%)	1 (1,1%)	1 (1,1%)
45	-	-	1 (1,1%)	1 (1,1%)	1 (1,1%)	1 (1,1%)
51	-	1 (1,1%)	1 (1,1%)	2 (2,2%)	2 (2,2%)	1 (1,1%)
56	-	-	1 (1,1%)	2 (2,2%)	2 (2,2%)	2 (2,2%)
58	-	-	1 (1,1%)	1 (1,1%)	1 (1,1%)	1 (1,1%)
66	1 (1,1%)	1 (1,1%)	2 (2,2%)	2 (2,2%)	2 (2,2%)	1 (1,1%)
68	-	1 (1,1%)	2 (2,2%)	3 (3,3%)	3 (3,3%)	3 (3,3%)
Всего	**2 (2,2%)**	**4 (4,4%)**	**6 (6,7%)**	**8 (8,9%)**	**9 (10,0%)**	**12 (13,3%)**

Послеоперационная динамика состояния микробиоценоза и инфицированности урогенитальной инфекцией у пациентов ретроспективной группы относительно предоперационных показателей показана в Таблице 25.

Таблица 25 – Микробиота урогенитального тракта ретроспективной группы, n (%)

Показатель	**До лечения**	**Через 3 мес.**	**Через 6 мес.**	**Через 12 мес.**	**Через 18 мес.**	**Через 24 мес.**	**Через >24 мес.**
Atopobium vaginae	43 (47,8%)	31 (34,4%)	33 (36,7%)	35 (38,9%)	36 (40,0%)	38 (42,2%)	45 (50,0%)
Enterobacteriaceae	11 (12,2%)	8 (8,9%)	9 (10,0%)	9 (10,0%)	9 (10,0%)	10 (11,1%)	10 (11,1%)
Staphylococcus spp.	10 (11,1%)	7 (7,8%)	7 (7,8%)	8 (8,9%)	8 (8,9%)	10 (11,1%)	10 (11,1%)
Streptococcus spp.	5 (5,6%)	4 (4,4%)	4 (4,4%)	4 (4,4%)	5 (5,6%)	5 (5,6%)	5 (5,6%)
Gardnerella vaginalis	53 (58,9%)	32 (35,6%)	33 (36,7%)	45 (50,0%)	46 (51,1%)	57 (63,3%)	60 (66,7%)
Mycoplasma hominis	4 (4,4%)	-	-	-	-	1 (1,1%)	1 (1,1%)
Ureaplasma urealyticum	25 (27,8%)	12 (2,2%)	13 (3,3%)	24 (4,4%)	26 (6,7%)	27 (7,8%)	29 (10,0%)
Candida spp.	38 (42,2%)	13 (14,4%)	26 (28,9%)	32 (35,6%)	34 (37,8%)	39 (43,3%)	43 (47,8%)
Chlamydia trachomatis	3 (3,3%)	-	-		-	1 (1,1%)	1 (1,1%)
Trichomonas vaginalis	1 (1,1%)	-	-	-	-	-	-
Herpes simplex virus 2	7 (7,8%)	-	1 (1,1%)	1 (1,1%)	-	1 (1,1%)	1 (1,1%)

Через 3 месяца после лечения у всех пациенток ретроспективной группы по данным цитологического исследования отмечено отсутствие интраэпителиальных изменений и злокачественных процессов в области шейки матки (NILM). Дальнейшая послеоперационная динамика цитологических данных среди пациенток ретроспективной группы в сравнении с предоперационными показателями продемонстрирована в Таблице 26. Суммарно за все сроки послеоперационного наблюдения различные патологические изменения по данным Пап-теста были отмечены у 44,4% (40/90) пациенток ретроспективной группы.

Таблица 26 – Послеоперационная динамика показателей цитологического исследования в ретроспективной группе, n (%)

Показатель	**До лечения**	**Через 3 мес.**	**Через 6 мес.**	**Через 12 мес.**	**Через 18 мес.**	**Через 24 мес.**	**Через >24 мес.**
NILM	-	90 (100%)	84 (93,3%)	84 (93,3%)	82 (91,1%)	81 (90,0%)	80 (88,9%)
ASCUS	4 (4,4%)	-	-	-	-	-	
LSIL	15 (16,7%)	-	1 (1,1%)	1 (1,1%)	2 (2,2%)	3 (3,3%)	4 (4,4%)
HSIL	71 (78,9%)	-	5 (5,6%)	5 (5,6%)	6 (6,7%)	6 (6,7%)	6 (6,7%)

На основании патологических изменений в шейке матки по данным Пап-теста и кольпоскопии выполняли биопсию шейки матки либо эндоцервикальное выскабливание. Так как через 3 месяца после операции среди пациенток ретроспективной группы ни в одном наблюдении не было случаев патологии шейки матки при цитологическом исследовании и кольпоскопии, в этот период не было выполнено ни одной биопсии. В остальные сроки послеоперационного наблюдения в ряде случаев производили биопсию шейки. Результаты гистологического исследования по всем периодам послеоперационного мониторинга у пациентов ретроспективной группы приведены в Таблице 27.

Таблица 27 – Послеоперационная динамика результатов гистологического исследования биоптатов в ретроспективной группе, n (%)

Показатель	**Результаты исследования операционного материала**	**Данные биопсии после операции**					
		Через 3 мес.	**Через 6 мес.**	**Через 12 мес.**	**Через 18 мес.**	**Через 24 мес.**	**Через >24 мес.**
CIN I	15 (16,7%)	-	-	-	-	-	2 (2,2%)
CIN II	19 (21,1%)	-	2 (2,2%)	2 (2,2%)	3 (3,3%)	3 (3,3%)	2 (2,2%)
CIN III	56 (62,2%)	-	4 (4,4%)	4 (4,4%)	5 (5,6%)	6 (6,7%)	6 (6,7%)
Всего CIN	90 (100%)	0 (0%)	6 (6,7%)	6 (6,7%)	8 (8,9%)	9 (10,0%)	10 (11,1%)

Таким образом, суммарно после эксцизионного лечения среди пациенток ретроспективной группы было диагностировано 12 (13,3%) случаев инфицирования новыми генотипами ВПЧ. Из них 2 случая были отмечены у пациенток с дооперационным CIN I, а остальные 10 случаев – с CIN II–III. В зависимости от варианта оперативного вмешательства случаи инфицирования новыми генотипами ВПЧ распределились следующим образом: 4 случая возникли после петлевой эксцизии шейки матки, 8 случаев – после конизации шейки матки.

В период постэксцизионного наблюдения до 12 месяцев включительно среди пациенток ретророспективной группы резидуальные формы CIN были диагностированы в 13,3% (12/90) наблюдений.

После исключения случаев обнаружения резидуальной ткани среди оставшихся пациентов общая частота рецидивов CIN при сроках наблюдения более 12 месяцев составила среди них составила 34,6% (27/78). При развитии рецидивов или выявлении остаточных поражений CIN проводили повторное эксцизионное лечение. Распределение случаев возникновения рецидива CIN по срокам послеоперационного наблюдения показано в Таблице 28.

Таблица 28 – Частота рецидива CIN в зависимости от сроков послеоперационного наблюдения среди пациенток ретроспективной группы

Сроки послеоперационного наблюдения	**Частота рецидива CIN, n (%)**
18 месяцев	8 (8,9%)
24 месяца	9 (10,0%)
Более 24 месяцев	10 (11,1%)
Итого	27 (34,6%)

Клинические примеры выявления остаточного поражения и развития рецидива CIN после эксцизионного лечения представлены ниже.

Клинический пример 1.

Пациентка С., 33 года. Из анамнеза известно, что менструация началась с

15 лет, регулярной половой жизнью живет с 28 лет, замужем, беременностей – 3 случая, родов – 2, выкидыш – 1. Из гинекологических заболеваний имеет место хронический цервицит. Отмечается персистенция ВПЧ 16 типа в течение 3 лет, при предоперационном обследовании количественный уровень данного типа ВПЧ составил 5,48 lg копий ДНК/10^5. При цитологическом исследовании выявлено наличие LSIL/CIN I. При кольпоскопии аномальная картина, выраженный плотный ацетобелый эпителий, грубая мозаика и пунктация (Рисунок 13).

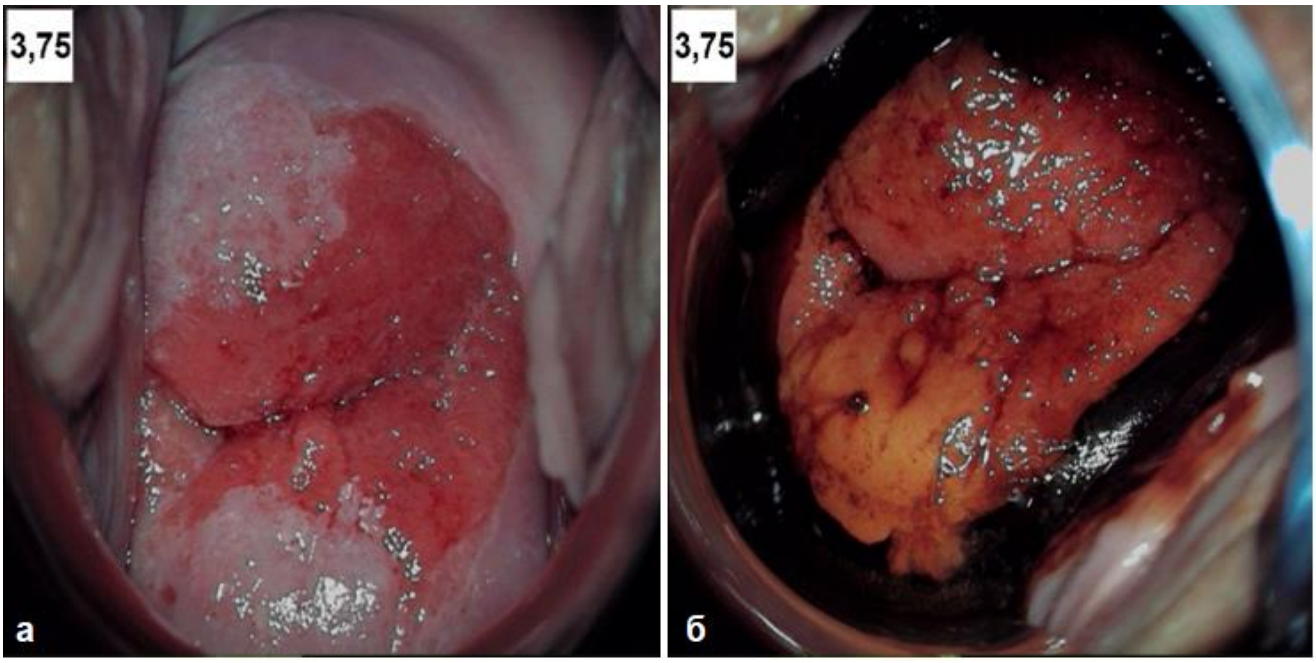

Рисунок 13 – Кольпоскопическая картина пациентки С. перед конизацией шейки матки: а – вид после обработки уксусной кислотой; б – вид после пробы Шиллера

При биопсии патологических участков диагностировано HSIL/CIN II-III, в связи с чем выполнена конизация шейки матки. По результатам послеоперационного гистологического исследования выявлено HSIL/CIN III с поражением крипт эндоцервикса (Рисунок 14).

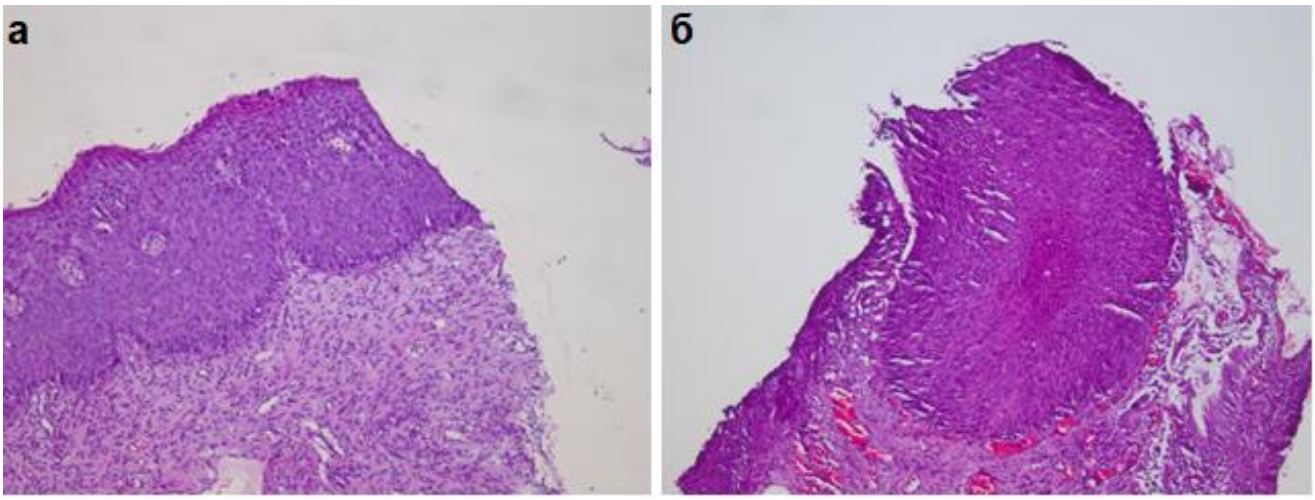

Рисунок 14 – HSIL/CIN III в краях конуса шейки матки пациентки С.:
а – влагалищный край эксцизии, HSIL/CIN III в поверхностном эпителии, х100;
б – эндоцервикальный край эксцизии, HSIL/CIN III в одной из крипт эндоцервикса, х100. Окраска гематоксилином и эозином

Через 3 месяца при цитологическом исследовании установлено наличие HSIL/CIN II, ВПЧ-тестировании – ВПЧ 16 типа с титром 7,9 lg копий ДНК/10^5. При кольпоскопии выявлена аномальная картина с ацетобелым эпителием, мозаикой и пунктацией с переходом в цервикальный канал (Рисунок 15).

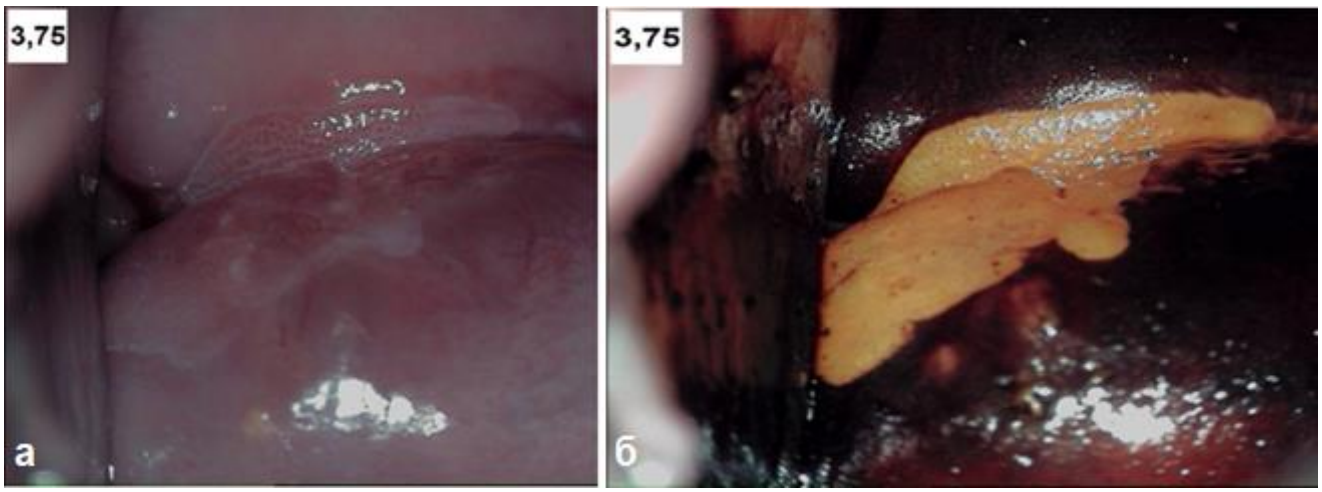

Рисунок 15 – Кольпоскопическая картина пациентки С. через 3 месяца после конизации шейки матки – ацетобелый эпителий, уходящий в цервикальный канал: а) после обработки раствором уксусной кислоты, б) после обработки раствором Люголя

С учетом остаточного поражения CIN проведена повторная конизация шейки матки, после которой гистологическое исследование показало наличие HSIL/CIN III (Рисунок 16).

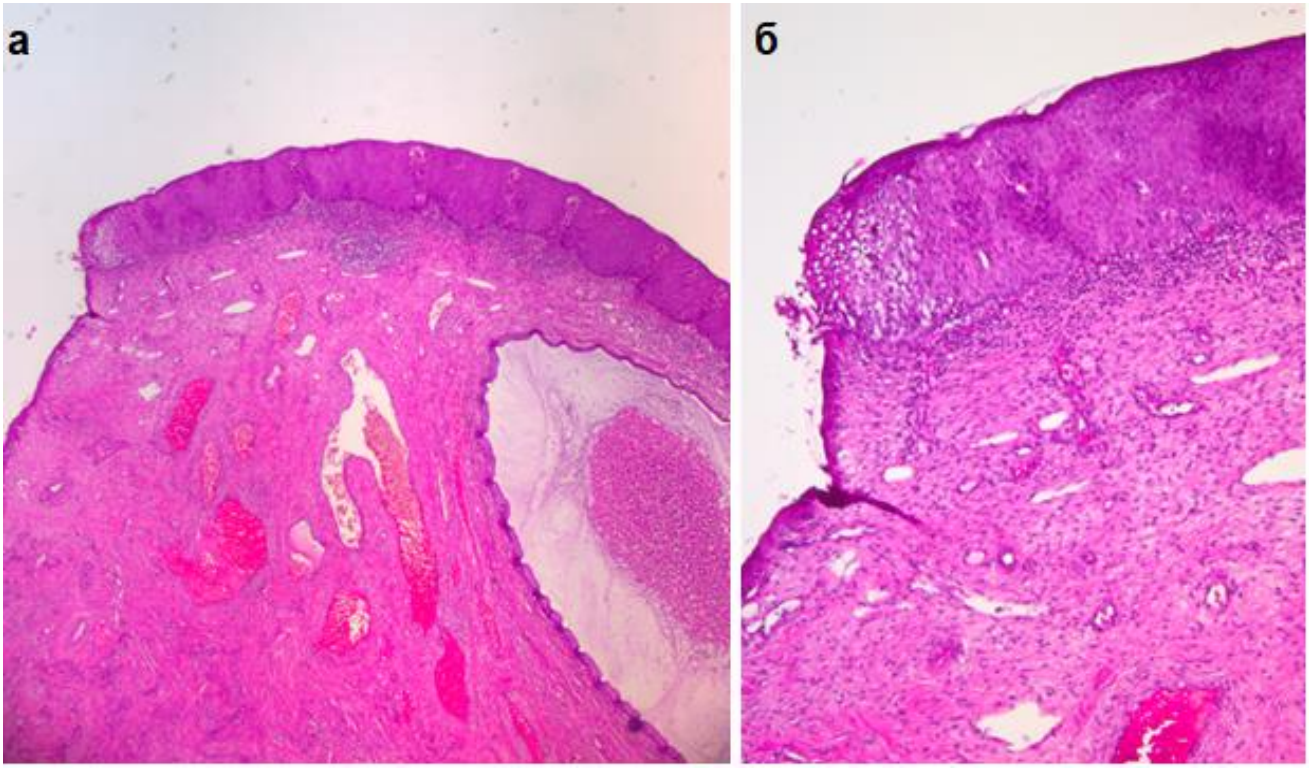

Рисунок 16 – HSIL/CIN III при повторной конизации шейки матки:
а – HSIL/CIN III в поверхностном эпителии на всем протяжении, х25;
б – HSIL/CIN III во влагалищном крае эксцизии, х100.
Окраска гематоксилином и эозином

Клинический пример 2.

Пациентка П., 37 лет. Из анамнеза известно, что менструация началась с 14 лет, регулярной половой жизнью живет с 22 лет, беременностей – 5 случаев, абортов – 5. 2 года назад по месту жительства была проведена конизация шейки матки по поводу HSIL/CIN II, в этот период было выявление носительство ВПЧ 16 типа. При послеоперационном обследовании в течение 2 лет отмечалось NILM по данным Пап-теста, а через 2 года выявлено LSIL. ВПЧ-типирование через 2 года выявило наличие вируса 16 типа (5,37 lg копий ДНК/10^5). Кольпоскопия через

2 года: аномальная картина, зона трансформации III типа, ацетобелый эпителий, йоднегативная зона на 12 часах, уходит в цервикальный канал (Рисунок 17).

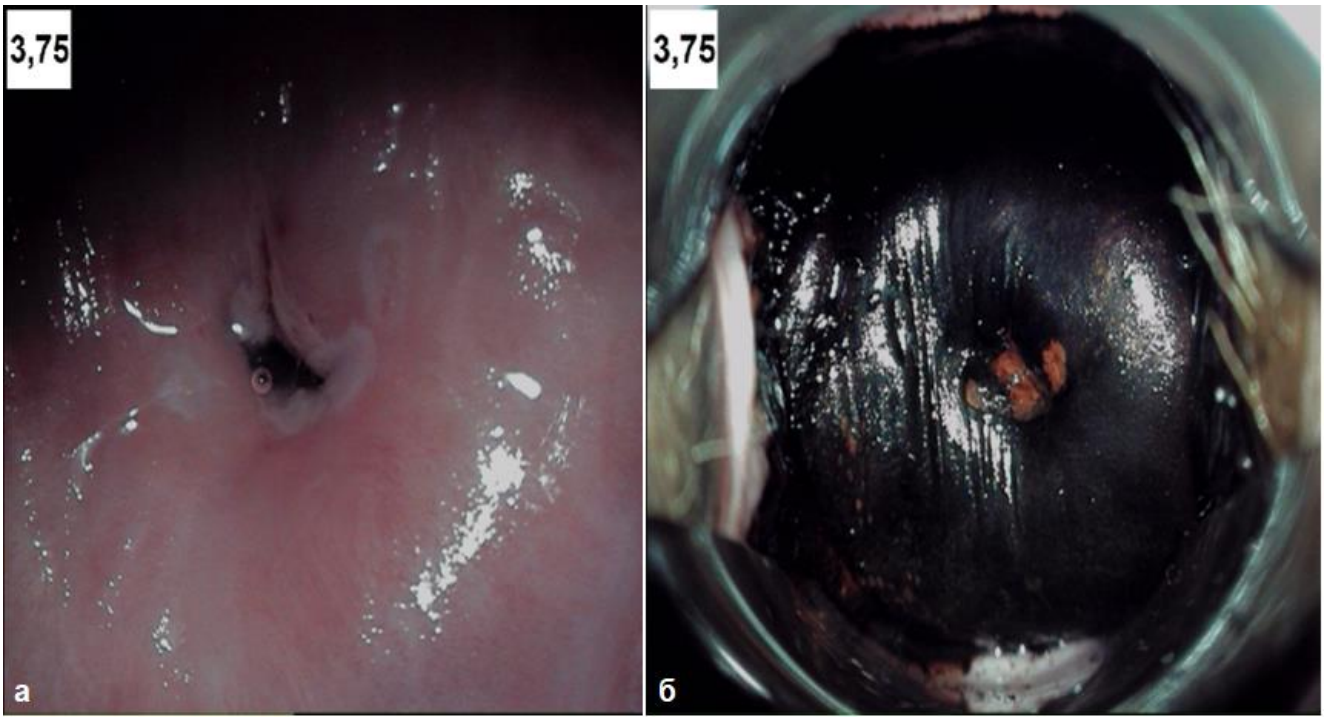

Рисунок 17 – Кольпоскопическая картина пациентки П. – ацетобелый эпителий, уходящий в цервикальный канал, и ороговевающая открытая железа: а – вид после обработки уксусной кислотой; б – вид после обработки раствором Люголя

Проведено оперативное лечение в объеме широкой петлевой эксцизия шейки матки, выскабливания цервикального канала. По данным послеоперационного гистологического исследования установлено наличие в зоне трансформации HSIL/CIN III с поражением крипт, а в поверхностном эпителии – LSIL (Рисунок 18). Таким образом, у данной пациентки морфологически верифицирован рецидив CIN через 2 года после эксцизионного лечения.

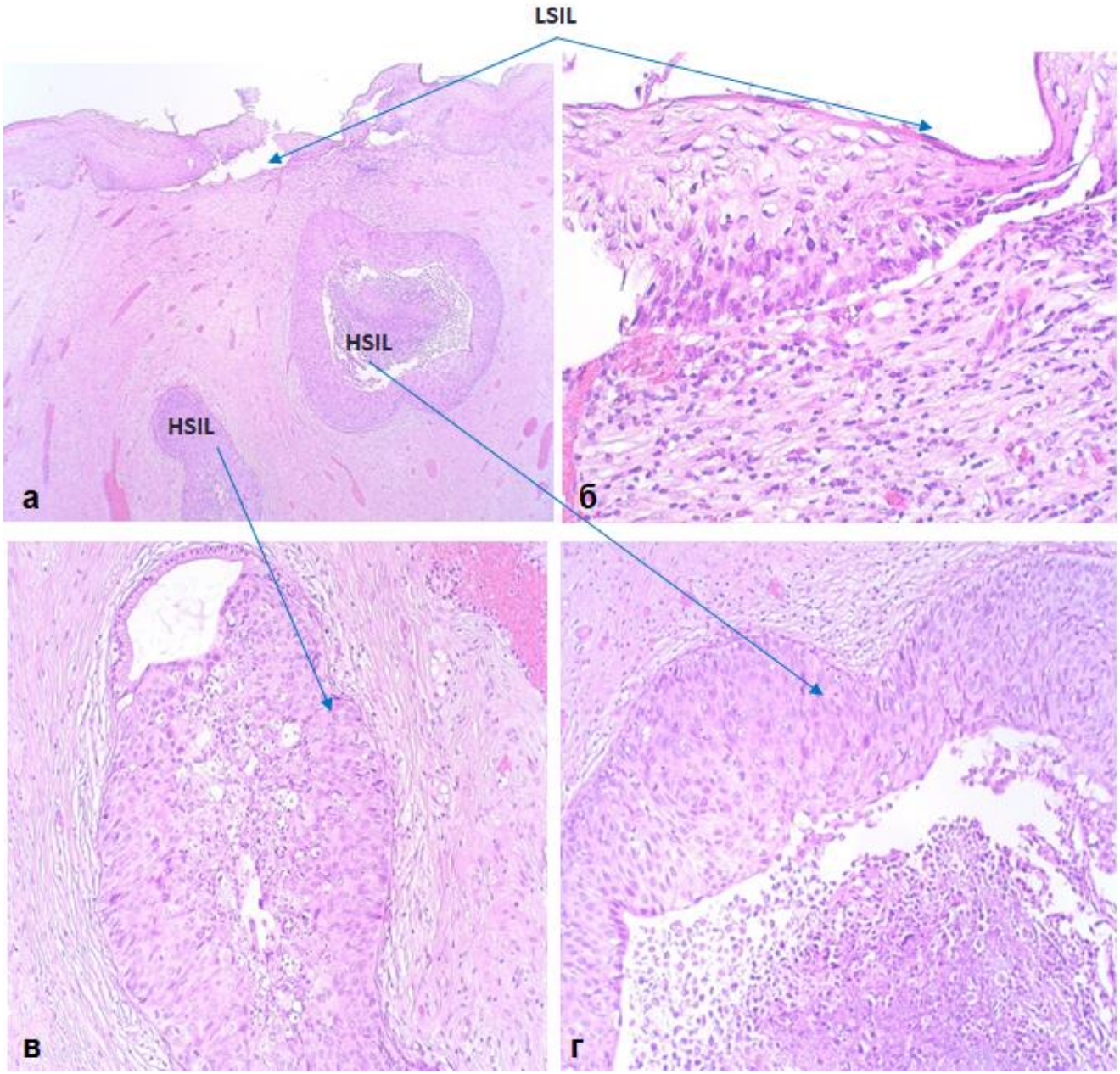

Рисунок 18 – Данные гистологического исследования биоптатов после эксцизии шейки матки у пациентки П.:

а – LSIL в поверхностном эпителии на ограниченном участке, HSIL – в двух подлежащих криптах, х25;

б – в поверхностном эпителии признаки ПВИ, LSIL: койлоцитоз, единичные митозы в нижней трети пласта, х200;

в, г – HSIL в криптах: отсутствует созревание клеток во всех слоях эпителия с ядерной гиперхромией и полиморфизмом, митозами, х100.

Окраска гематоксилином и эозином

Риск рецидива CIN существенно повышается при инфицировании ВПЧ. Данная взаимосвязь рецидивов CIN с инфицированностью ВПЧ отражена в Таблице 29.

Таблица 29 – Частота рецидива CIN в зависимости от инфицированности ВПЧ среди пациенток ретроспективной группы

Сроки послеоперационного наблюдения	**Частота рецидива CIN, n (%)**		**p**
	Наличие ВПЧ	**Отсутствие ВПЧ**	
18 месяцев	5 (5,6%)	3 (3,3%)	<0,05
24 месяца	6 (6,7%)	3 (3,3%)	<0,05
Более 24 месяцев	7 (7,8%)	3 (3,3%)	<0,05
Итого	18 (20,0%)	9 (10,0%)	<0,05

При этом были выявлена значимость различных генотипов ВПЧ в развитии рецидивов CIN. Частота встречаемости рецидивов CIN в зависимости от генотипа ВПЧ отражена на Рисунке 19.

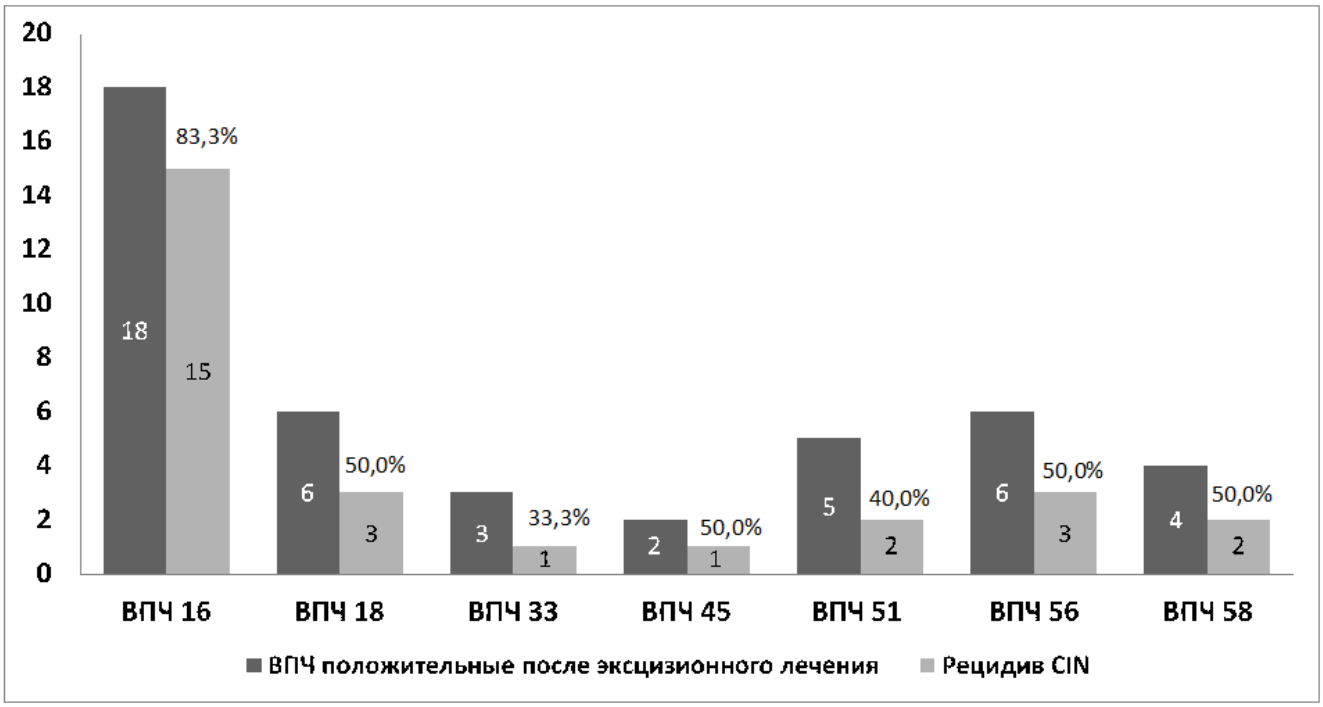

Рисунок 19 – Частота рецидива CIN у ВПЧ-положительных пациенток после эксцизионного лечения

Особенности проявления результатов оперативного лечения в зависимости от степени CIN и методики оперативного вмешательства среди пациентов ретроспективной группы продемонстрированы в Таблице 30. При этом процент остаточных поражений и рецидива рассчитан от числа выполненных методик операций. Как следует из этой таблицы, остаточные поражения и рецидивы CIN достоверно чаще наблюдались при тяжелых поражениях (CIN II-III).

Таблица 30 – Результаты лечения в зависимости от степени CIN и методики оперативного лечения у пациенток ретроспективной группы

Степень CIN	**Вид эксцизионного лечения**	**Остаточное поражение CIN, n (%)**	**Рецидив CIN, n (%)**	**p**
CIN I	Петлевая эксцизия шейки матки (n=15)	0 (0%)	2 (13,3%)	<0,05
CIN II-III	Петлевая эксцизия шейки матки (n=19)	5 (26,3%)	10 (52,6%)	
	Конизация шейки матки (n=56)	7 (12,5%)	15 (26,8%)	

Частота рецидива CIN в зависимости от статуса хирургического края резекции и поражения эндоцервикальных крипт показана в Таблице 31. Процент остаточных поражений и рецидива рассчитан от частоты встречаемости типа хирургического края и поражения эндоцервикальных крипт. Было установлено, что остаточные поражения и рецидивы CIN достоверно чаще отмечаются при положительном хирургическом крае и поражении эндоцервикальных крипт.

Таблица 31 – Результаты лечения CIN в зависимости от состояния хирургического края и поражения эндоцервикальных крипт в ретроспективной группе

ПОКАЗАТЕЛЬ		**Остаточное поражение CIN, n (%)**	**Рецидив CIN, n (%)**	**p**
Хирургический край	Отрицательный (n=60)	5 (8,3%)	16 (26,7%)	<0,05
	Положительный (n=30)	7 (23,3%)	11 (36,7%)	
Поражение эндоцервикальных крипт	Нет поражения (n=29)	2 (6,9%)	7 (24,1%)	<0,05
	Есть поражение (n=61)	10 (16,4%)	20 (32,8%)	

ГЛАВА 4.
РЕЗУЛЬТАТЫ ПРЕДОПЕРАЦИОННОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ, ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО НАБЛЮДЕНИЯ ПРОСПЕКТИВНОЙ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОК

4.1. Виды оперативного лечения и результаты послеоперационного патоморфологического исследования

Среди пациенток проспективной группы в 25 (41,7%) наблюдениях была выполнена петлевая эксцизия шейки матки и в 35 (58,3%) – конизация шейки матки. Структура оперативных вмешательств в зависимости от степени выраженности CIN в данной группе представлена в Таблице 32.

Таблица 32 – Частота применения различных вариантов эксцизионного лечения в проспективной группе в зависимости от степени выраженности CIN

Степень выраженности CIN	**Вид эксцизионного лечения**	**n (%)**
CIN I	Петлевая эксцизия шейки матки	15 (25,0%)
CIN II	Петлевая эксцизия шейки матки	10 (16,7%)
CIN III	Конизация шейки матки	35 (58,3%)

Как и в ретроспективной группе, показаниями к проведению эксцизионного лечения при LSIL (CIN I) у пациенток проспективной группы служили обширное поражение CIN, персистенция CIN I более 24 месяцев и возраст пациентки старше 35 лет.

4.2. Результаты предоперационного обследования

4.2.1. Носительство и персистирование ВПЧ

В анамнезе среди пациенток проспективной группы отмечено постоянное или интермиттирующее носительство одного либо нескольких генотипов ВПЧ отмечено у 59 (98,3%) женщин, и только лишь 1 (1,7%) женщина указала на отсутствие перенесенной инфекции ВПЧ. Среди пациентов, имевших положительный статус по ВПЧ-инфекции в анамнезе, число выявленных в течение всего предшествовавшего периода жизни генотипов ВПЧ варьировало от 1 до 7 (Таблица 33). Необходимо указать, что в представленной таблице число генотипов ВПЧ представляет собой суммарное число вариантов ВПЧ, обнаруженных у одной пациентки в течение всей жизни, а не число случаев одновременного выявления указанного количества генотипов ВПЧ.

Таблица 33 – Распределение пациенток по числу генотипов ВПЧ в анамнезе

Количество генотипов ВПЧ, обнаруженных в течение жизни	**Пациентки проспективной группы, n (%)**
0	1 (1,7%)
1	33 (55,0%)
2	15 (25,0%)
3	4 (6,7%)
4	3 (5,0%)
5	–
6	1 (1,7%)
7	3 (5,0%)

Различные варианты генотипов ВПЧ, идентифицированных в течение всей жизни среди пациентов проспективной группы, представлены в Таблице 34. Так

как у многих пациентов было диагностировано несколько генотипов ВПЧ, суммарное число обнаруженных генотипов ВПЧ превышает общее количество пациентов, включенных в данную группу. Всего среди пациенток проспективной группы было идентифицировано 15 различных генотипов ВПЧ. Как и в ретроспективной группе, наиболее распространенным вариантом ВПЧ в проспективной группе пациенток был генотип 16. Кроме генотипа 16, в пятерку наиболее часто встречающихся разновидностей входили генотипы 31, 33 и 58, которые входили также в пятерку распространенных генотипов в ретроспективной группе, хотя и занимали разные ранговые позиции в этих группах. Отличным от первой пятерки ретроспективной группы оказался в проспективной группе только генотип 52.

Таблица 34 – Частота выявления различных генотипов ВПЧ в течение жизни

Генотипы ВПЧ, выявленные в течение жизни	**Пациентки проспективной группы, n (%)**
16	43 (71,7%)
18	7 (11,7%)
31	9 (15,0%)
33	16 (26,7%)
35	6 (10,0%)
45	1 (1,7%)
51	3 (5,0%)
52	9 (15,0%)
53	1 (1,7%)
56	4 (6,7%)
58	9 (15,0%)
59	1 (1,7%)
66	2 (3,3%)
67	2 (3,3%)
68	1 (1,7%)

Сроки персистирования инфекции ВПЧ к моменту включения пациентов в исследование имели широкий разброс – от 0 до 11 лет. При этом цифру «0» присваивали, если ВПЧ был впервые выявлен только во время обследования в ходе настоящего исследования. Медиана времени персистирования ВПЧ среди пациентов проспективной группе составила 1 год ($Q_{25\%}$ – 1 год, $Q_{75\%}$ – 3 года).

На момент включения пациентов в настоящее исследование и проведения непосредственного предоперационного обследования частота обнаружения, количество и структура выявленных генотипов ВПЧ имели определенные отличия от анамнестических данных. В результате предоперационного обследования положительный статус по ВПЧ был установлен у всех 60 (100%) пациенток проспективной группы. При диагностировании ВПЧ в большинстве случаев имело место наличие одного генотипа ВПЧ, а количество выявленных генотипов варьировало от 1 до 7 при его медиане 1 ($Q_{25\%}$ – 1, $Q_{75\%}$ – 2). Распределение пациенток внутри группы в зависимости от количества обнаруженных типов ВПЧ в результате предоперационного обследования приведено в Таблице 35.

Таблица 35 – Число генотипов ВПЧ при предоперационном обследовании

Количество генотипов ВПЧ	**Пациентки проспективной группы, n (%)**
1	45 (75,0%)
2	11 (18,3%)
3	1 (1,7%)
4	–
5	–
6	1 (1,7%)
7	2 (3,3%)

В результате предоперационного обследования среди пациенток проспективной группы всего было выявлено 12 различных генотипов ВПЧ. Все идентифицированные варианты генотипов ВПЧ отражены в Таблице 36. В данной

таблице итоговое число выявленных генотипов ВПЧ превышает общее количество пациенток, так как в ряде наблюдений у одной пациентки имело место присутствие нескольких генотипов ВПЧ. Все выявленные разновидности ВПЧ представляли собой генотипы высокого онкогенного риска.

Таблица 36 – Частота встречаемости различных генотипов ВПЧ

Генотипы ВПЧ	**Пациентки проспективной группы, n (%)**
16	36 (60,0%)
18	3 (5,0%)
31	7 (11,7%)
33	13 (21,7%)
35	5 (8,3%)
51	3 (5,0%)
52	6 (10,0%)
56	4 (6,7%)
58	9 (15,0%)
59	1 (1,7%)
66	1 (1,7%)
68	1 (1,7%)
Сочетание нескольких генотипов	14 (23,3%)

Аналогично анамнестическим данным, наиболее распространенным вариантом ВПЧ в проспективной группе в момент предоперационного обследования служил генотип 16, а пятерку наиболее часто встречающихся входили генотипы 31, 33, 52 и 58.

Суммарный количественный показатель обнаруженных при предоперационном обследовании различных типов ВПЧ колебался от 3,5 до 7,6 lg копий ДНК/10^5 эпителиальных клеток при его медиане 5,67 lg копий ДНК/10^5 эпителиальных клеток ($Q_{25\%}$ – 4,89 lg копий ДНК/10^5 эпителиальных клеток, $Q_{75\%}$ – 6,63 lg копий ДНК/10^5 эпителиальных клеток).

4.2.2. Микробиологические исследования

По данным микробиологического исследования урогенитального тракта на этапе предоперационного обследования у 13 (21,7%) женщин из проспективной группы констатировано наличие нормальной картины (нормобиоты), тогда как у 47 (78,3%) женщин этой группы был выявлен бактериальный вагиноз. Обнаруженные среди пациенток данной группы на предоперационном этапе ИППП отражены в Таблице 37. Вследствие существования у некоторых пациенток нескольких видов инфекций, общее количество идентифицированных инфекций превышает общее число пациенток в данной группе. При этом во всех случаях диагностирования ИППП перед выполнением оперативного вмешательства проводили соответствующую этиотропную терапию с контролем достижения элиминации возбудителя.

Таблица 37 – Микробиота у пациенток проспективной группы на предоперационном этапе

Вид микроорганизмов	**n**	**%**
Atopobium vaginae	29	48,3%
Enterobacteriaceae	7	11,7%
Staphylococcus spp.	6	10,0%
Streptococcus spp.	5	8,3%
Gardnerella vaginalis	35	58,3
Mycoplasma hominis	3	5,0
Ureaplasma urealyticum	18	30,0
Candida spp.	24	40,0
Chlamydia trachomatis	2	3,3
Trichomonas vaginalis	1	1,7
Herpes simplex virus 2	3	5,0

4.2.3. Цитологическое исследование

По данным предоперационного цитологического исследования соскоба с шейки матки у подавляющего большинства (73,0%) пациенток проспективной группы было установление наличие различных вариантов HSIL. Распределение всей выборки пациенток в зависимости от полученных данных цитологического исследования продемонстрировано в Таблице 38.

Таблица 38 – Данные цитологического исследования мазков с шейки матки

Заключение цитологического исследования	**Характеристика цитологических данных**	**Пациентки проспективной группы, n (%)**
LSIL (CIN I)	Низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения; легкая дисплазия	8 (13,3%)
HSIL (CIN II)	Высокая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения; умеренно выраженная дисплазия	18 (30,0%)
HSIL (CIN III)	Высокая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения; резко выраженная дисплазия	30 (50,0%)
ASCUS	Клеточные элементы трудно поддаются классификации и именуются как атипические клетки плоского эпителия неопределенного значения	4 (6,7%)

4.2.4. Расширенная кольпоскопия

У всех пациенток проспективной группы при расширенной кольпоскопии были выявлены различные варианты аномальных картин с разной степенью выраженности нарушений. Вследствие того, что в большинстве случаев у одной пациентки имело место присутствие нескольких аномальных признаков, суммарная частота всех диагностированных кольпоскопических патологических изменений превышает общее количество пациенток в данной группе (Таблица 39).

Таблица 39 – Результаты кольпоскопии у пациенток проспективной группы

Кольпоскопические признаки			**n=60**	**%**
Общие положения	Зона трансформации типа I		6	10
	Зона трансформации типа II		19	31,7
	Зона трансформации типа III		35	58,3
Аномальные кольпо-скопические картины	Степень I (слабо выраженные изменения)	Тонкий ацетобелый эпителий с неровными нечеткими контурами	10	16,7
		Нежная пунктация	5	8,3
		Нежная мозаика	4	6,7
	Степень II (выраженные поражения)	Плотный ацетобелый эпителий с четкими контурами	17	28,3
		Ацетобелый плотный ободок вокруг открытых желез	16	26,7
		Грубая мозаика	15	25,0
		Грубая пунктация	9	15,0
		Внутри поражения – контуры более плотного ацетобелого участка	4	6,7
		Приподнятые края	2	3,3
	Неспецифи-ческие признаки	Лейкоплакия	4	6,7
		Иоднегативная зона	41	68,3
Подозрения на инвазию		Атипичные сосуды	2	3,3
Другие варианты кольпоскопической картины		Полиповидные образования цервикального канала	1	1,7
		Кондиломы	1	1,7
		Воспаление	46	76,7

4.2.5. Биопсия шейки матки и гистологическое исследование

У всех пациенток проспективной группы на предоперационном этапе была выполнения биопсия шейки матки. Результаты гистологического исследования биопсийного материала представлены в Таблице 40.

Таблица 40 – Результаты гистологического исследования биоптата

Заключение	**Пациентки проспективной группы, n (%)**
CIN I	7 (11,7%)
CIN II	17 (28,3%)
CIN III	36 (60,0%)

4.3. Послеоперационные гистологические результаты

Послеоперационное патоморфологическое исследование удаленных хирургических образцов показало, что среди пациенток проспективной группы в большинстве случаев имело место наличие HSIL (Таблица 41).

Таблица 41 – Данные послеоперационного гистологического исследования у пациенток проспективной группы

Заключение	**n (%)**
CIN I	15 (25,0%)
CIN II	11 (18,3%)
CIN III	34 56,7%)

При отсутствии в срезах шейки матки, окрашенных гематоксилином и эозином, достоверных признаков HSIL, проводили дополнительное иммуногистохимическое исследование с антителами к p16 (маркеру высокоонкогенных генотипов ВПЧ и HSIL) и Ki-67 (маркеру пролиферации, выявляющему клетки, находящиеся в процессе деления).

Показаниями для назначения иммуногистохимического исследования являлись:

- отсутствие явных митотических фигур в эпителии с признаками атипии;
- тонкий метапластический плоский эпителий;
- термические коагуляционные изменения эпителия и его десквамация, особенно при наличии в предшествовавших цитологических и гистологических исследованиях признаков HSIL.

Иммуногистохимическое исследование было проведено у 6 (10,0%) пациенток проспективной группы, в результате которого у 3 (5,0%) пациенток было выявлено наличие положительных тестов на экспрессию p16 и Ki-67. Примеры такого исследования представлены на Рисунках 20–21.

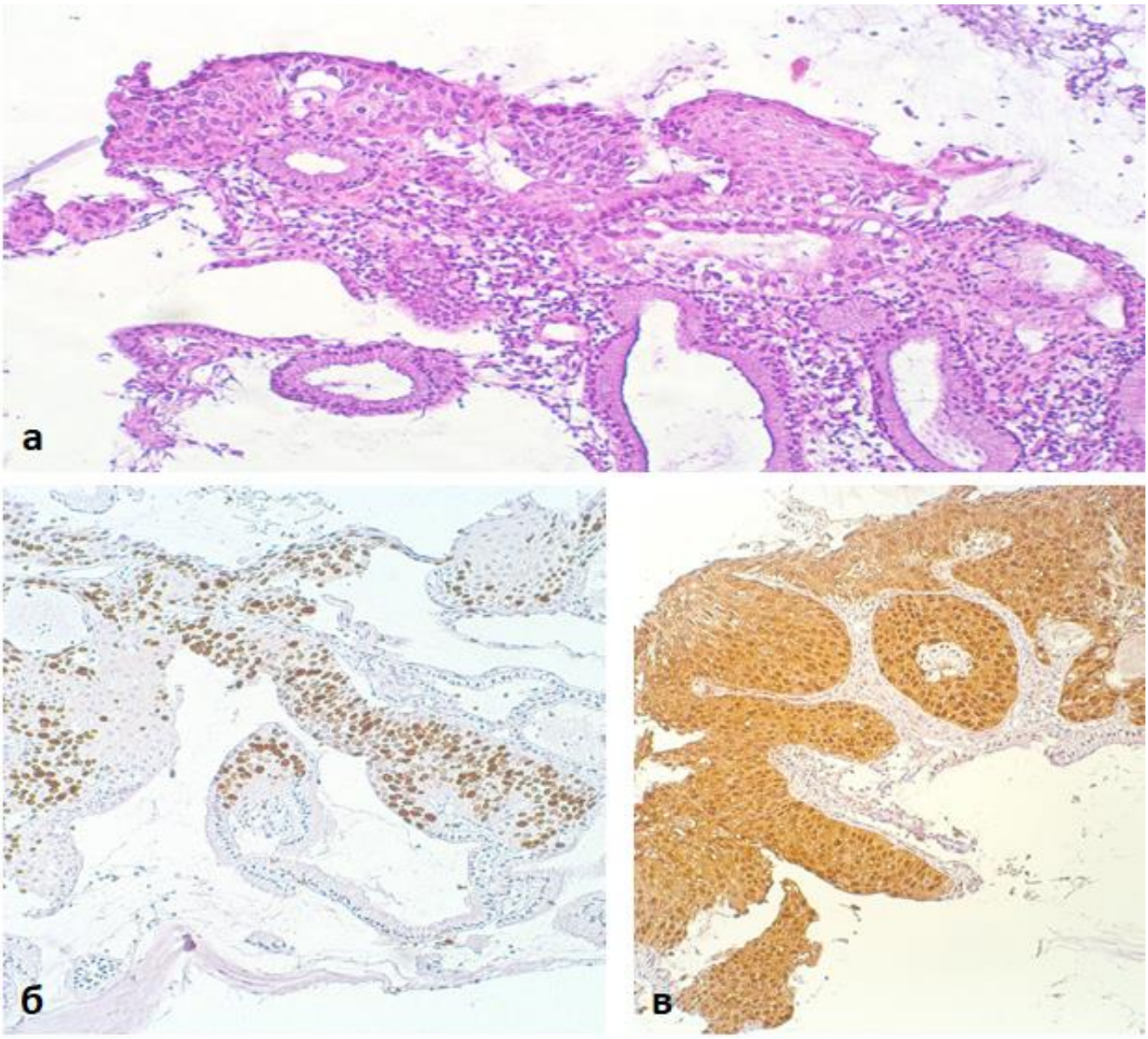

Рисунок 20 – HSIL на ограниченном участке зоны трансформации: а – отсутствие митозов в поверхностном эпителии с признаками атипии: койлоцитозом, полиморфизмом и гиперхромией ядер. Окраска гематоксилином и эозином; б – ядерная экспрессия Ki-67 в поверхностном эпителии и в криптах в 70-95% клеток; в – диффузная ядерная и цитоплазматическая экспрессия p16 в поверхностном эпителии и в криптах, ×100

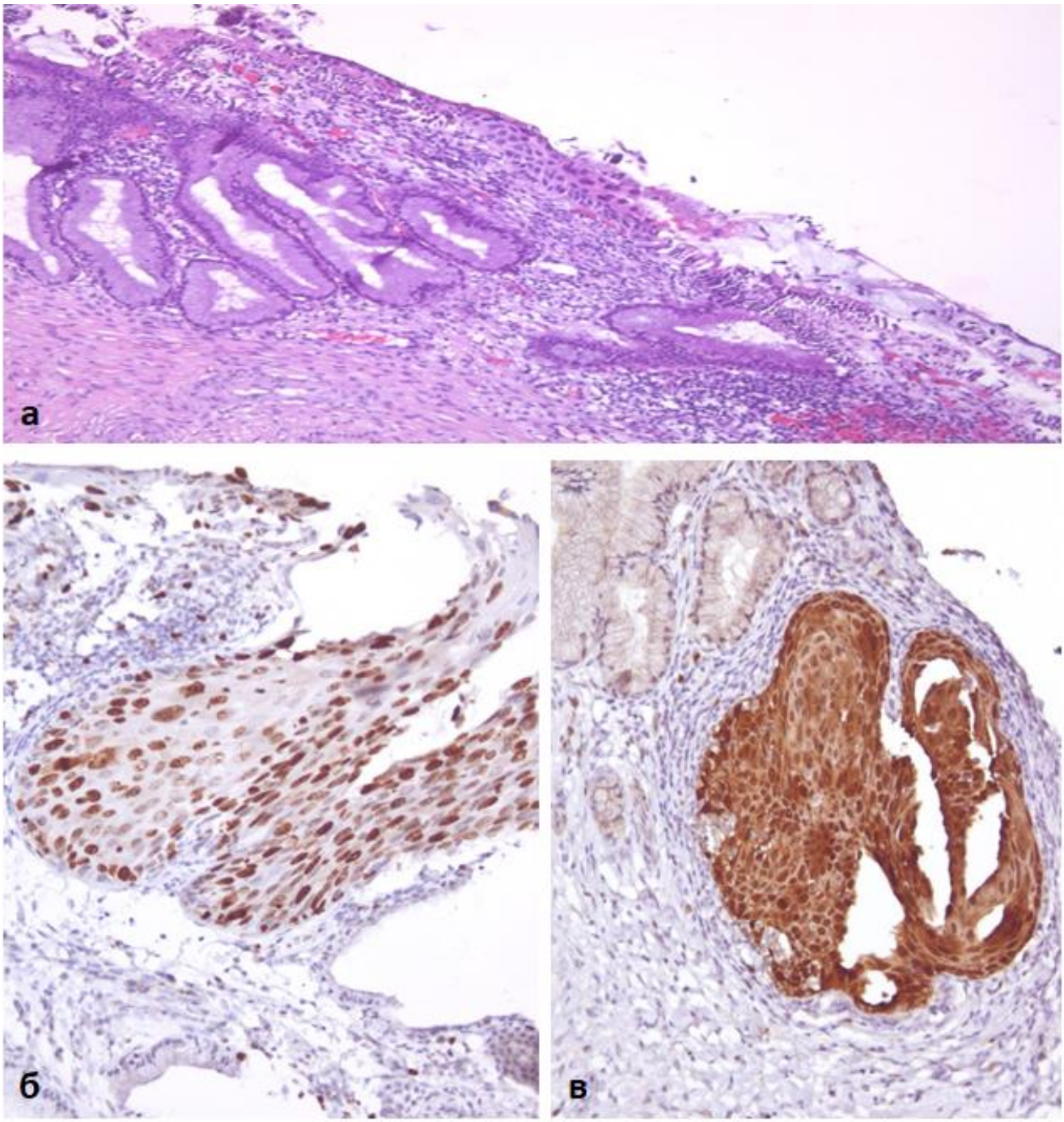

Рисунок 21 – HSIL в тонком метапластическом плоском эпителии: а – тонкий метапластический плоский эпителий с признаками атипии: гиперхромией и полиморфизмом ядер клеток, ×100. Окраска гематоксилином и эозином; б – ядерная экспрессия Ki-67 на 2/3-всю толщу эпителия в акантотических погружениях, ×200; в – диффузная ядерная и цитоплазматическая экспрессия p16 в отдельных криптах, ×200

По данным послеоперационного патоморфологического исследования положительный край резекции шейки матки был отмечен у 16 (26,7%) пациенток проспективной группы, а отрицательный – у 44 (73,3%). Среди наблюдений с положительным хирургическим краем в большинстве случаев встречался эндоцервикальный вариант. Все данные о статусе хирургического края и поражении эндоцервикальных крипт неопластическим процессом среди пациенток проспективной группы представлены в Таблице 42.

Таблица 42 – Состояние хирургического края и эндоцервикальных крипт у пациенток проспективной группы

ПОКАЗАТЕЛЬ	**n**	**%**
Статус хирургического края:		
отрицательный	46	76,7%
положительный	14	23,3%
Тип положительного хирургического края:		
эндоцервикальный	6	42,9%
эктоцервикальный	5	35,7%
оба типа	3	21,4%
Поражение эндоцервикальных крипт:		
да	14	23,3%
нет	46	76,7%
Поражение эндоцервикса:		
да	31	51,7%
нет	29	48,3%

4.4. Результаты послеоперационного наблюдения

После оперативного лечения среди пациенток проспективной группы имело место как персистирование имевшихся генотипов, так и инфицирование новыми генотипами ВПЧ. Через 3 месяца после оперативного лечения персистирование инфекции ВПЧ отмечено у 12 (20,0%) пациенток проспективной группы. В дальнейшем применение у таких пациенток с положительным ВПЧ-статусом дииндолилметана привело к существенному снижению частоты персистирования ВПЧ. Послеоперационная динамика показателей частоты поражения и встречаемости различных персистирующих типов ВПЧ показана в Таблице 43.

Таблица 43 – Персистирование ВПЧ после лечения в проспективной группе, n (%)

Генотипы	**До лече-ния**	**Через 3 мес.**	**Через 6 мес.**	**Через 12 мес.**	**Через 18 мес.**	**Через 24 мес.**	**Через >24 мес.**
16	36 (60,0%)	3 (5,0%)	3 (5,0%)	3 (5,0%)	3 (5,0%)	1 (1,7%)	1 (1,7%)
18	5 (8,3%)	-	-	-	-	-	-
31	7 (11,7%)	1 (1,7%)	1 (1,7%)	1 (1,7%)	1 (1,7%)	1 (1,7%)	1 (1,7%)
33	13 (21,7%)	-	-	-	-	-	-
35	5 (8,3%)	-	-	-	-	-	-
51	3 (5,0%)	-	-	-	-	-	-
52	6 (10,0%)	-	-	-	-	-	-
56	4 (6,7%)	-	-	-	-	-	-
58	9 (15,0%)	1 (1,7%)	1 (1,7%)	1 (1,7%)	1 (1,7%)	1 (1,1%)	1 (1,1%)
59	1 (1,7%)	-	-	-	-	-	-
66	1 (1,7%)	-	-	-	-	-	-
68	1 (1,7%)	-	-	-	-	-	-
Всего	**60 (100,0%)**	**5 (8,3%)**	**5 (8,3%)**	**5 (8,3%)**	**5 (8,3%)**	**3 (5,0%)**	**3 (5,0%)**

Среди пациенток проспективной группы в течение первых 12 месяцев после эксцизионного лечения не отмечено случаев инфицирования новыми генотипами. Характеристика случаев инфицирования новыми генотипами ВПЧ за весь срок послеоперационного наблюдения в проспективной группе отражена в Таблице 44.

Таблица 44 – Инфицирование новыми генотипами ВПЧ после эксцизионного лечения у пациенток проспективной группы, n (%)

Генотипы	**Через 3 мес.**	**Через 6 мес.**	**Через 12 мес.**	**Через 18 мес.**	**Через 24 мес.**	**Через >24 мес.**
44	-	-	-	1 (1,7%)	1 (1,7%)	1 (1,7%)
45	-	-	-	-	1 (1,7%)	1 (1,7%)
52	-	-	-	-	-	1 (1,7%)
58	-	-	-	-	-	1 (1,7%)
Всего	**0 (0 %)**	**0 (0 %)**	**0 (0 %)**	**1 (1,7%)**	**2 (3,3%)**	**4 (6,7%)**

Послеоперационная динамика состояния микробиоценоза и инфицированности урогенитальной инфекцией у пациентов проспективной группы относительно предоперационных показателей приведена в Таблице 45.

Таблица 45 – Микробиота урогенитального тракта проспективной группы, n (%)

Показатель	**До лечения**	**Через 3 мес.**	**Через 6 мес.**	**Через 12 мес.**	**Через 18 мес.**	**Через 24 мес.**	**Через >24 мес.**
Atopobium vaginae	29 (48,3%)	10 (16,7%)	9 (15,0%)	8 (13,3%)	6 (10,0%)	6 (10,0%)	4 (6,7%)
Enterobacteriaceae	7 (11,7%)	3 (5,0%)	2 (3,3%)	2 (3,3%)	1 (1,7%)	1 (1,7%)	1 (1,7%)
Staphylococcus spp.	6 (10,0%)	2 (3,3%)	2 (3,3%)	1 (1,7%)	1 (1,7%)	1 (1,7%)	1 (1,7%)
Streptococcus spp.	5 (8,3%)	1 (1,7%)	1 (1,7%)	1 (1,7%)	-	-	-
Gardnerella vaginalis	35 (25,0%)	14 (23,3%)	12 (20,0%)	10 (16,7%)	6 (10,0%)	6 (10,0%)	5 (8,3%)
Mycoplasma hominis	3 (5,0%)	-	-	-	-	-	-
Ureaplasma urealyticum	18 (13,3%)	2 (3,3%)	2 (3,3%)	1 (1,7%)	1 (1,7%)	1 (1,7%)	-
Candida spp.	24 (6,7%)	3 (5,0%)	2 (3,3%)	2 (3,3%)	2 (3,3%)	1 (1,7%)	1 (1,7%)
Chlamydia trachomatis	2 (3,3%)	-	-	-	-	-	-
Trichomonas vaginalis	-	-	-	-	-	-	-
Herpes simplex virus 2	1 (1,7%)	-	-	1 (1,7%)	1 (1,7%)	-	-

В первые 12 месяцев после оперативного лечения у всех пациенток ретроспективной группы по данным цитологического исследования отсутствие патологические изменения в области шейки матки, то есть у всех был NILM. Дальнейшая динамика цитологических показателей в данной группе показана в Таблице 46. Суммарно за все сроки послеоперационного наблюдения различные патологические изменения по данным Пап-теста были диагностированы лишь у 3,3% (2/60) пациенток проспективной группы.

Таблица 46 – Послеоперационная динамика показателей цитологического исследования в проспективной группе, n (%)

Показатель	**До лечения**	**Через 3 мес.**	**Через 6 мес.**	**Через 12 мес.**	**Через 18 мес.**	**Через 24 мес.**	**Через >24 мес.**
NILM	-	60 (100%)	60 (100%)	59 (98,3%)	59 (98,3%)	60 (100%)	59 (98,3%)
ASCUS	4 (6,7%)	-	-	-	-	-	-
LSIL	8 (13,3%)	-	-	-	-	-	-
HSIL	48 (80,0%)	-	-	1 (1,7%)	1 (1,7%)	-	1 (1,7%)

Так как биопсию шейки матки либо эндоцервикальное выскабливание выполняли в случаях наличия патологических изменений в шейке матки при Пап-тесте и кольпоскопии, из-за отсутствия таковых в первые 6 месяцев послеоперационного наблюдения биопсию шейки матки не выполняли среди пациенток проспективной группы. В остальные сроки послеоперационного наблюдения в ряде случаев производили биопсию шейки. Результаты гистологического исследования по выделенным периодам послеоперационного наблюдения у пациентов проспективной группы показаны в Таблице 47.

Таблица 47 – Послеоперационная динамика результатов гистологического исследования биоптатов в проспективной группе, n (%)

Показатель	**Результаты исследования операционного материала**	**Данные биопсии после операции**					
		Через 3 мес.	**Через 6 мес.**	**Через 12 мес.**	**Через 18 мес.**	**Через 24 мес.**	**Через >24 мес.**
CIN I	15 (25,0%)	-	-	-	-	-	-
CIN II	11 (18,3%)	-	-	-	-	-	1 (1,7%)
CIN III	34 (56,7%)	-	-	1 (1,7%)	1 (1,7%)	-	-
Всего CIN	60 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,7%)	1 (1,7%)	0 (0%)	1 (1,7%)

Данные таблицы свидетельствуют, что после эксцизионного лечения среди пациенток проспективной группы в 1 (1,7%) наблюдении было выявлено наличие остаточного поражения CIN и 2 (3,3%) случаях суммарно за весь срок наблюдения установлен рецидив CIN.

Таким образом, в различные сроки послеоперационного наблюдения в проспективной группе у 4 (6,7%) пациенток имело место инфицирование новыми генотипами ВПЧ, из которых 3 случая были обнаружены после конизации шейки матки, а 1 случай – после эксцизии шейки матки.

Среди пациенток проспективной группы в одном случае (1,7%) отмечено наличие резидуальной CIN не обнаружено, а рецидивы CIN зафиксированы в 2 (3,3%) наблюдениях. Случай с остаточной опухолью и оба рецидивы представляли собой HSIL и возникли после первоначальных HSIL. При этом один случай рецидива CIN отмечен после петлевой эксцизии шейки матки, а остаточное поражение и второй случай рецидива – после конизации шейки матки.

При сравнении двух подгрупп внутри группы II, которые были выделены в зависимости от сроков введения первой дозы вакцины (перед операцией или после операции), не показало достоверных различий межу ними как по частоте рецидивов, так и по поражению ВПЧ (Таблица 48).

Таблица 48 – Сравнение подгрупп проспективной группы в зависимости от сроков введения первой дозы вакцины против ВПЧ

Показатель	**n (%)**		**p**
	Подгруппа А (введение первой дозы вакцины перед операцией)	**Подгруппа Б** (введение первой дозы вакцины после операции)	
Остаточное поражение CIN	1 (1,7%)	0 (0%)	>0,05
Рецидив CIN	1 (1,7%)	1 (1,7%)	>0,05
Персистирование ВПЧ	3 (5,0%)	2 (3,3%)	>0,05
Инфицирование новыми типами ВПЧ	2 (3,3%)	2 (3,3%)	>0,05

Таким образом, на основе этих данных было сделано заключение, что сроки введения первой дозы квадривалентной вакцины против ВПЧ (перед выполнением эксцизионного лечения или через неделю после него) не оказывает существенного влияния на результаты лечения пациенток с CIN.

ГЛАВА 5.
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ВПЧ

В настоящее время продолжается поиск и изучение возможностей различных подходов к снижению риска неудачи оперативного лечения CIN. В этой связи перспективным направлением представляется адъювантное использование вакцины против ВПЧ после эксцизионного лечения. Существующие вакцины против ВПЧ показали высокую эффективность в отношении профилактики развития CIN. В мировой литературе представлены единичные публикации, посвященные оценке влияния послеоперационной вакцинации против ВПЧ на снижение риска развития рецидива CIN после проведенного лечения. В этих первоначальных работах была отмечена возможность достоверного уменьшения частоты проявлений рецидива заболевания после эксцизионных методов лечения CIN. Однако с учетом малого числа исследований по данному вопросу актуальным представляется продолжение дальнейших работ в этом направлении. В связи с этим нами было проведено собственное исследование, что предполагало сравнение двух групп пациенток в зависимости от проведения (проспективная группа) либо отсутствия (ретроспективная группа) вакцинации против ВПЧ после эксцизионных методов лечения.

В ретроспективной группе возраст пациенток варьировал в промежутке от 19 до 46 лет, а медиана возраста составляла 34 года ($Q_{25\%}$ – 30 лет, $Q_{75\%}$ – 39 лет). В проспективной группе возраст пациенток колебался в диапазоне от 21 до 45 лет, а медиана возраста составляла 33 года ($Q_{25\%}$ – 29 лет, $Q_{75\%}$ – 38 лет) (Рисунок 22). При сравнении данных двух групп по возрасту выявлено, что статистически значимых различий между ними по этому признаку не существует (p=0,174).

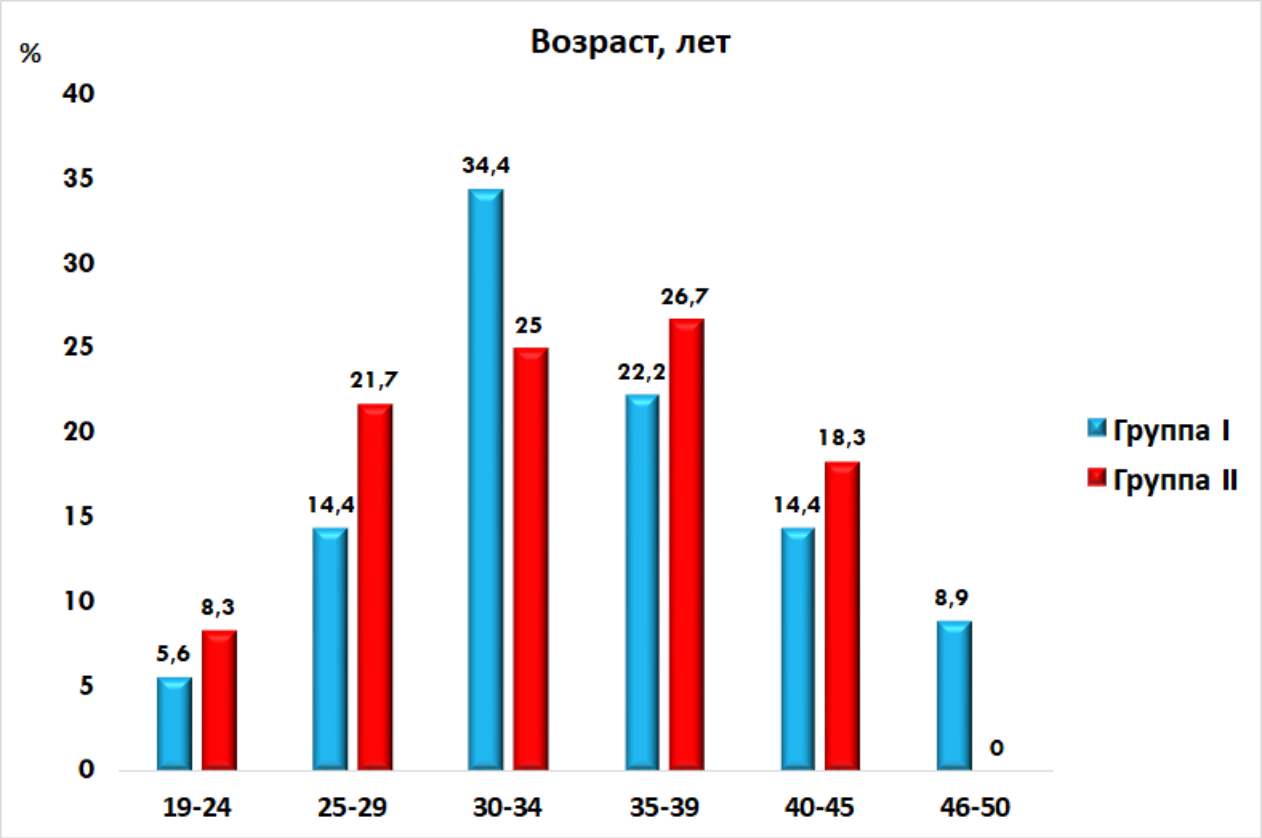

Рисунок 22 – Сравнение групп пациенток по возрасту

Всего у 71 (47,3%) пациентки было выявлено наличие какого-либо сопутствующего заболевания негинекологического профиля. В обеих группах пациенток чаще всего встречалась миопия. При этом доля пациенток с сопутствующими заболеваниями оказалась практически одинаковой в каждой из групп: 46,7% (42/90) – в ретроспективной группе, 48,3% (29/60) – в проспективной группе (Рисунок 23). Таким образом, достоверных различий между группами по этому показателю не было установлено (p=0,994).

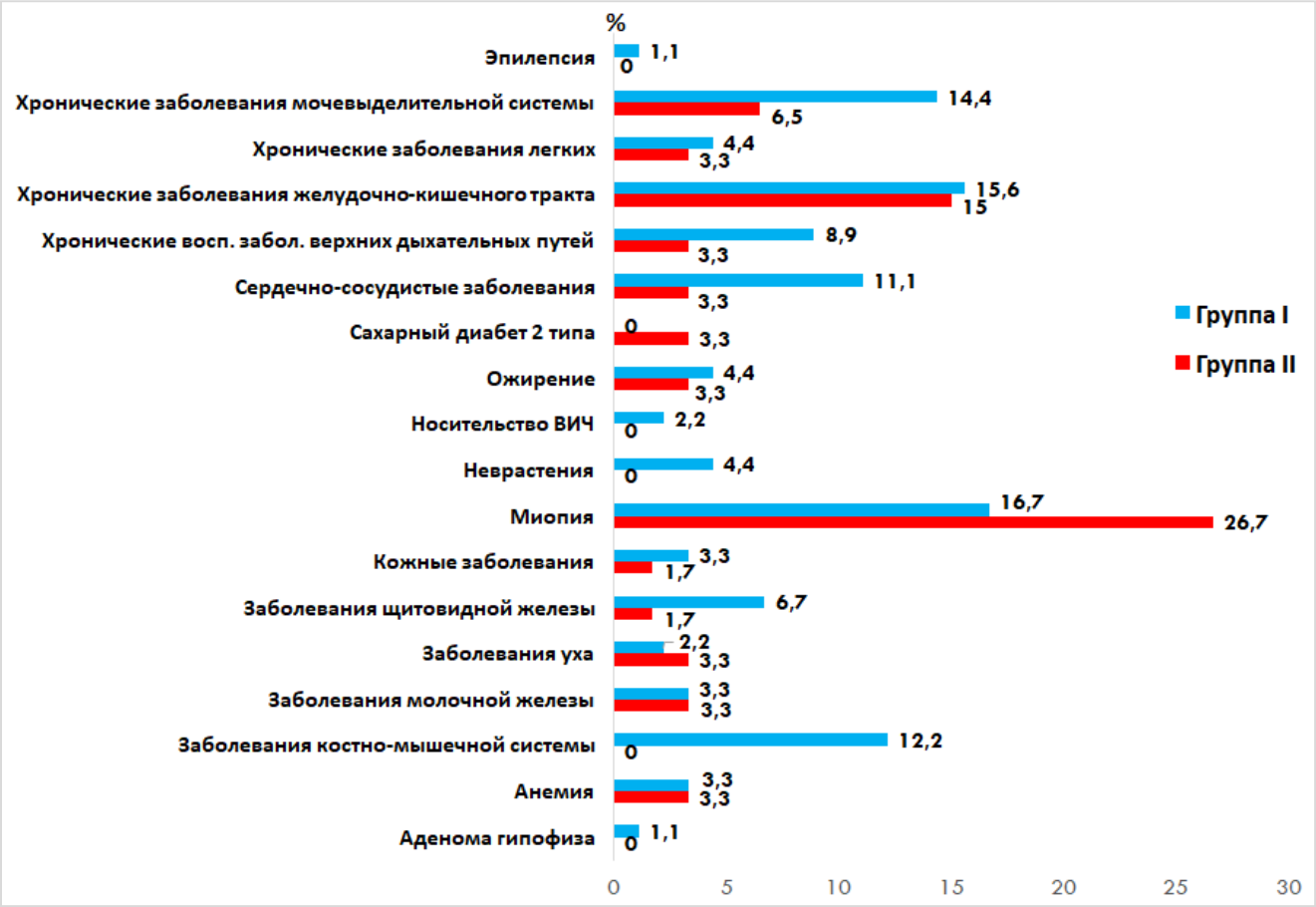

Рисунок 23 – Сравнение групп пациенток по сопутствующим негинекологическим заболеваниям

Кроме этого, у 99 (66,0%) пациенток было диагностировано наличие сопутствующих заболеваний гинекологического профиля. Доля пациенток с такими заболеваниями в ретроспективной группе составила 64,4% (58/90), в проспективной группе – 68,3% (41/60) (Рисунок 24). По данному показателю эти группы между собой не имели статистически значимых различий (p=0,163).

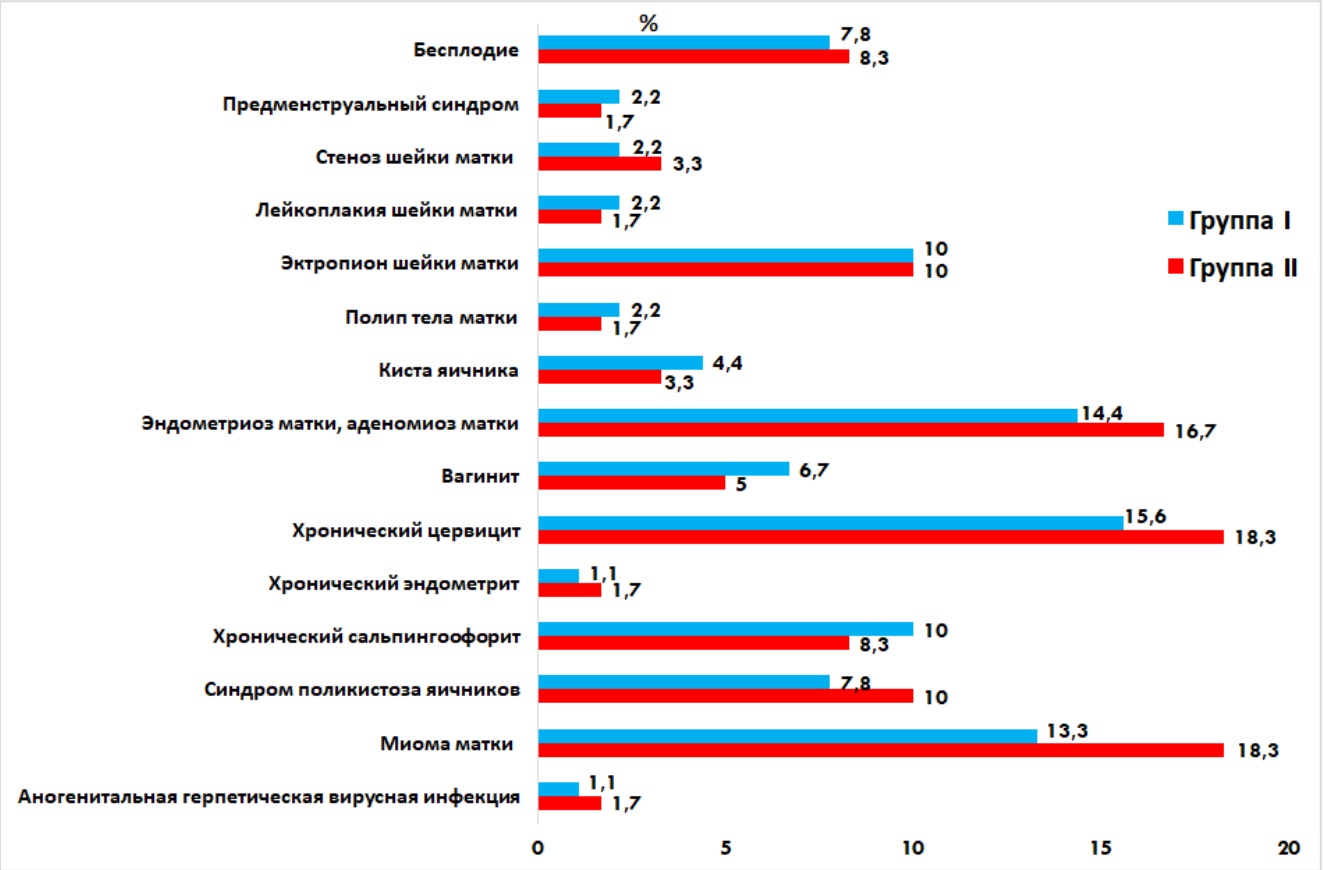

Рисунок 24 – Сравнение групп пациенток по гинекологическим заболеваниям

Доля женщин с табакокурением в ретроспективной группе составила 47,8% (43/90), в проспективной группе – 45,0% (27/60) (Рисунок 25). По этому признаку достоверных различий между группами не установлено (p=0,198).

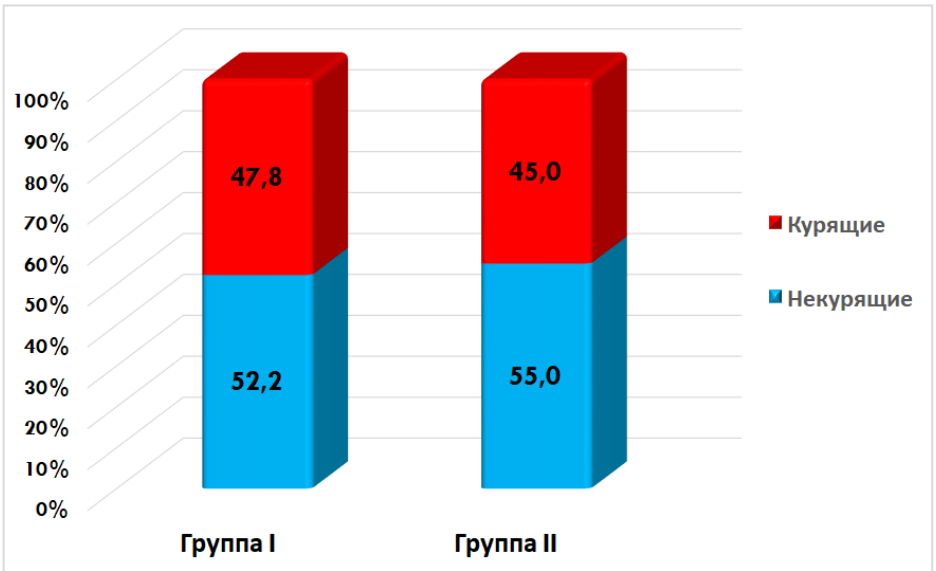

Рисунок 25 – Сравнение групп пациенток по табакокурению

По другим анамнестическим данным, приведенным на Рисунках 26 и 27, статистически значимых различий между обеими группами не обнаружено (по всем указанным признакам p>0,05).

Рисунок 26 – Сравнение групп пациенток по возрасту полового дебюта, количеству беременностей и родов

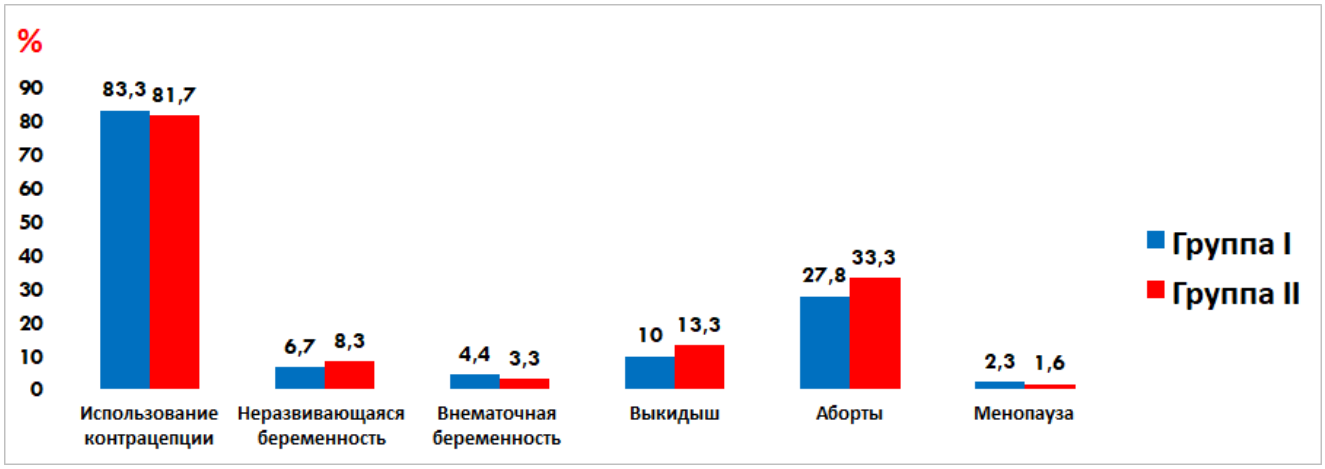

Рисунок 27 – Сравнение групп пациенток по контрацепции, характеру прерывания беременности и менопаузе

По данным микробиологического исследования половых путей у бактериальный вагиноз и различные ИППП были диагностированы у 69 (76,7%) пациенток ретроспективной группы, у 47 (78,3%) – проспективной группы (Рисунок 28). По данному признаку группы достоверных различий не имели (p=0,891).

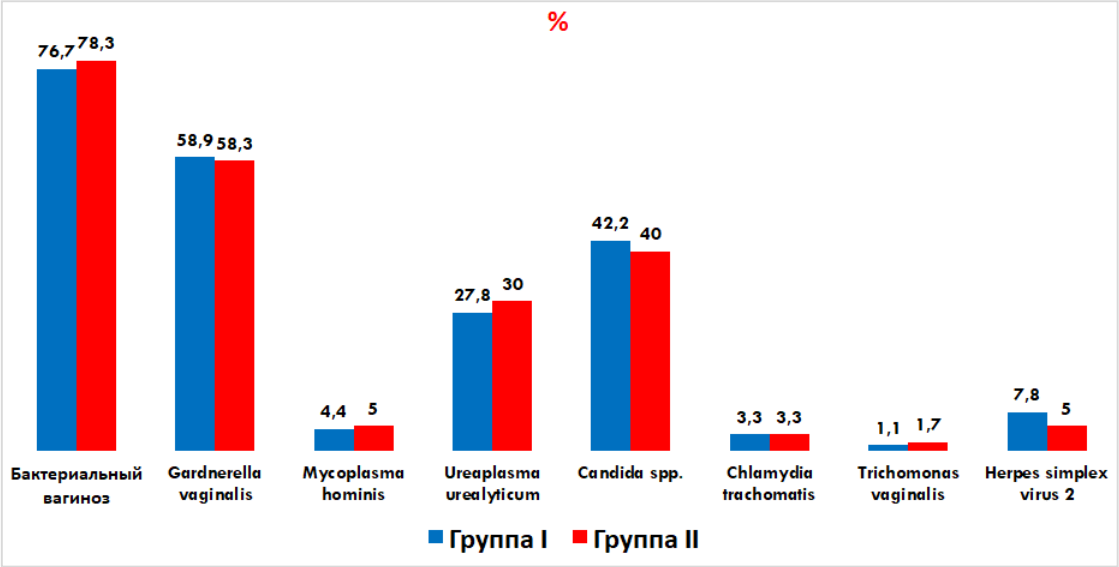

Рисунок 28 – Сравнение групп пациенток по микробиоте половых путей

По частоте встречаемости отдельных генотипов ВПЧ между группами существовали статистически значимые различия, в том числе по множественным типам, которые чаще были обнаружены в ретроспективной группе (Рисунок 29).

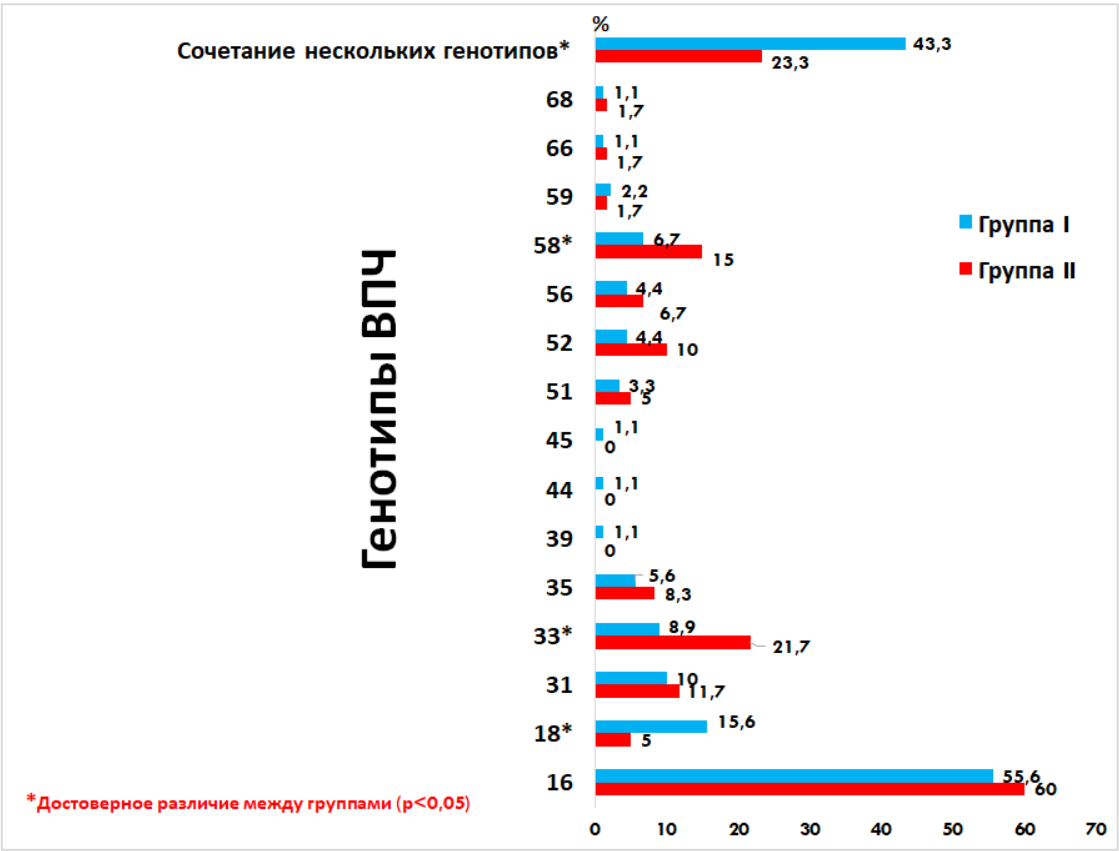

Рисунок 29 – Сравнение групп пациенток по частоте встречаемости ВПЧ

На предоперационном этапе между ретроспективной и проспективной группами не установлено статистически значимых различий по частоте диагностирования различных вариантов результатов цитологического исследования (p=0,114) (Рисунок 30).

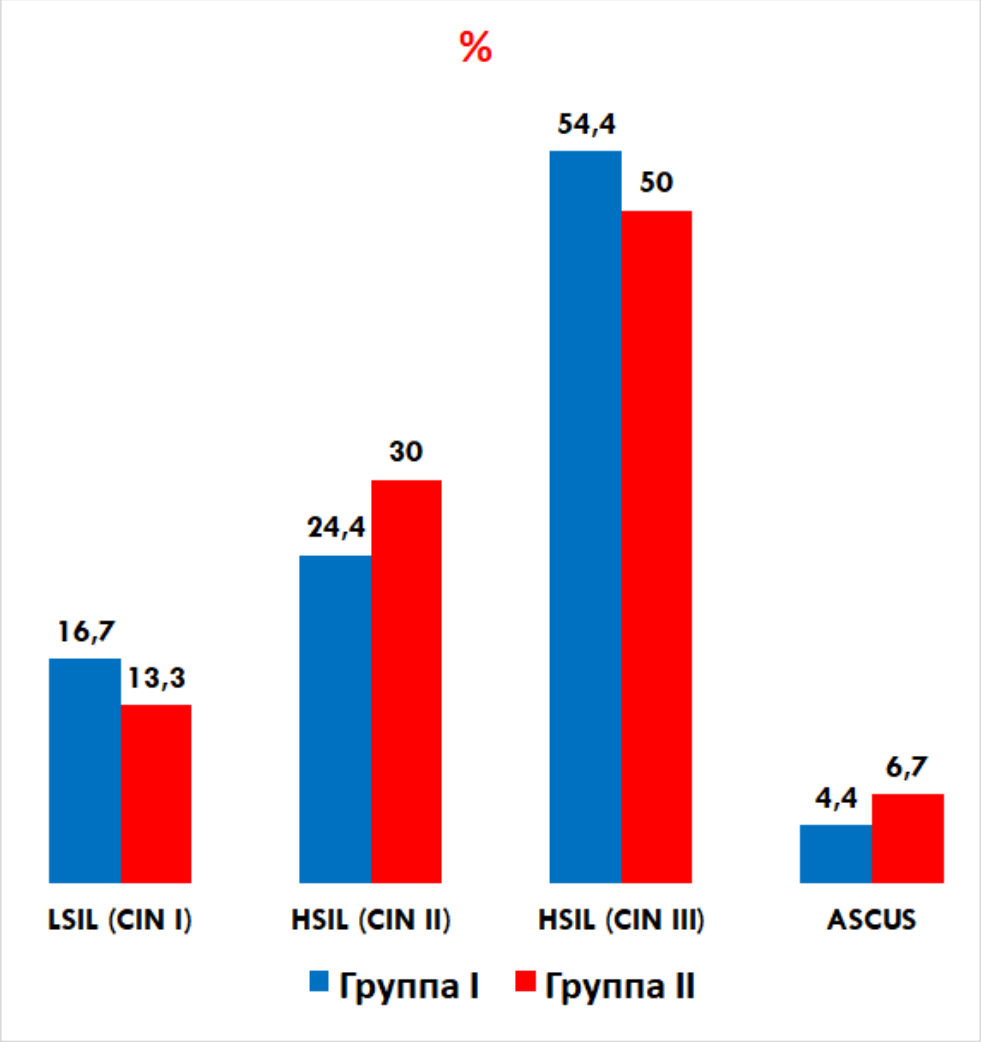

Рисунок 30 – Сравнение групп пациенток по результатам цитологического исследования мазков с шейки матки

Между сравниваемыми группами не установлено достоверных различий по частоте применения различных методик оперативного лечения (p=0,135), что продемонстрировано на Рисунке 31.

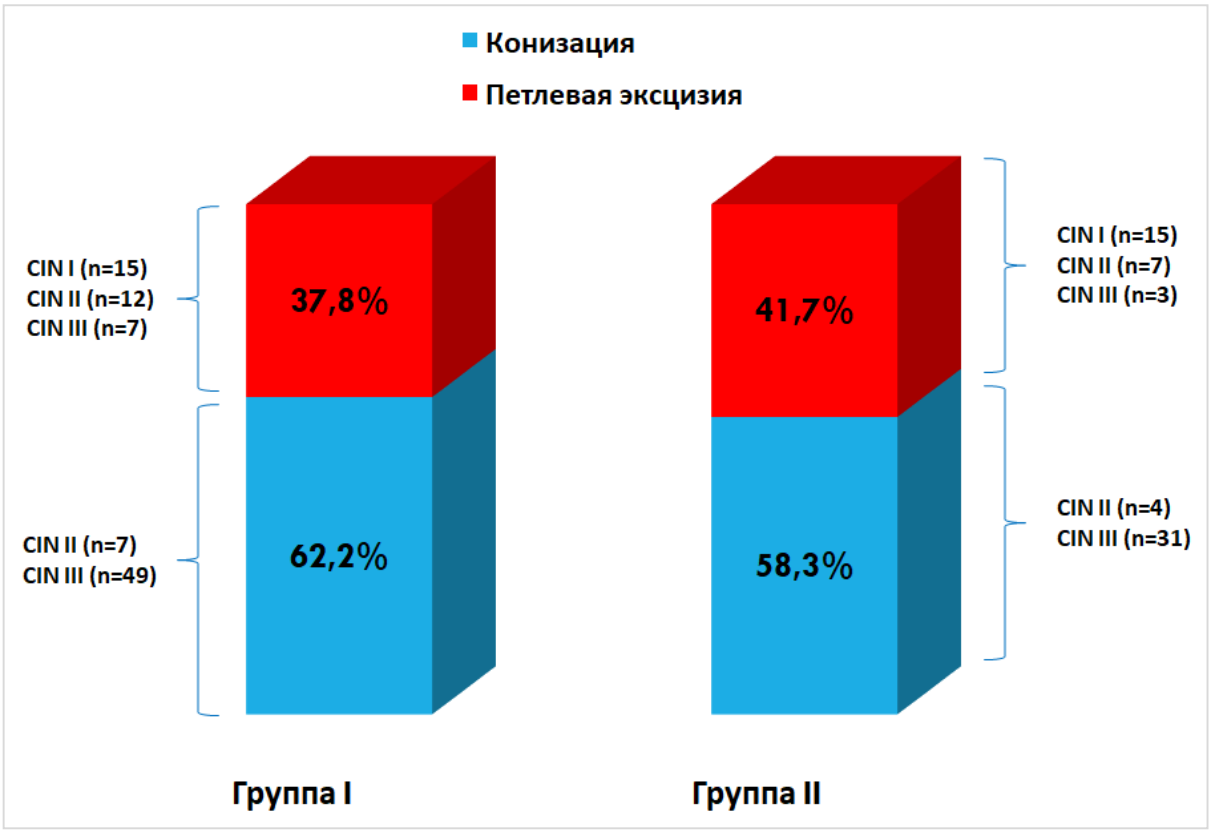

Рисунок 31 – Сравнение групп по частоте применения различных методов эксцизионного лечения

По частоте встречаемости различных послеоперационных гистологических вариантов CIN также между данными группами статистически значимых различий не выявлено (p=0,056) (Рисунок 32).

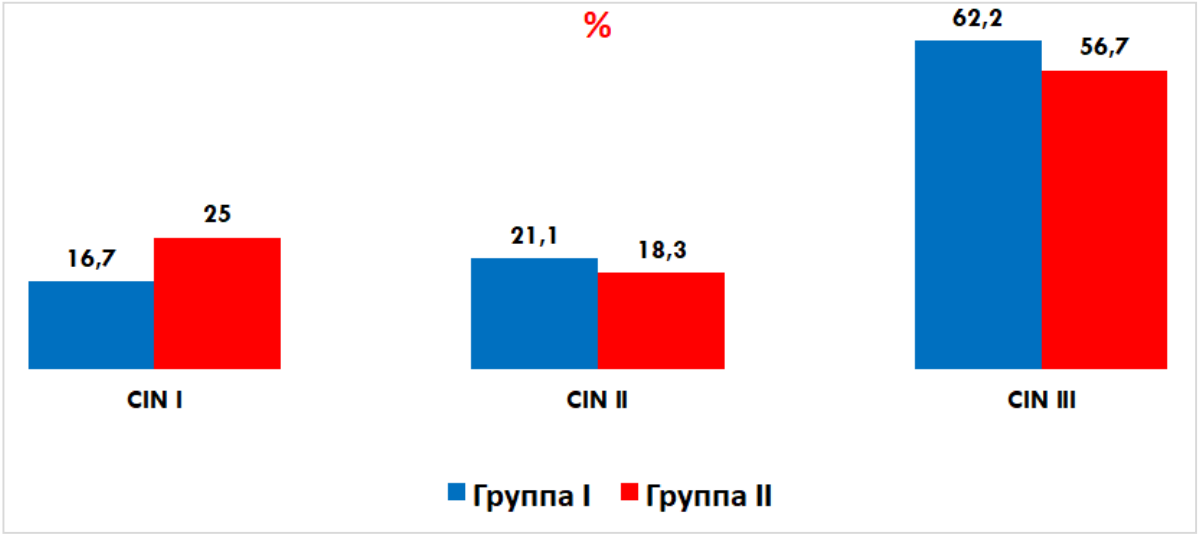

Рисунок 32 – Сравнение групп по послеоперационным вариантам CIN

Однако по частоте положительного хирургического края резекции (p=0,049) и поражения эндоцервикальных крипт неопластическим процессом (p=0,048) между данными группами отмечена достоверная разница. При этом чаще положительный хирургический край резекции и поражение эндоцервикальных крипт встречались в ретроспективной группе (Рисунки 33 и 34).

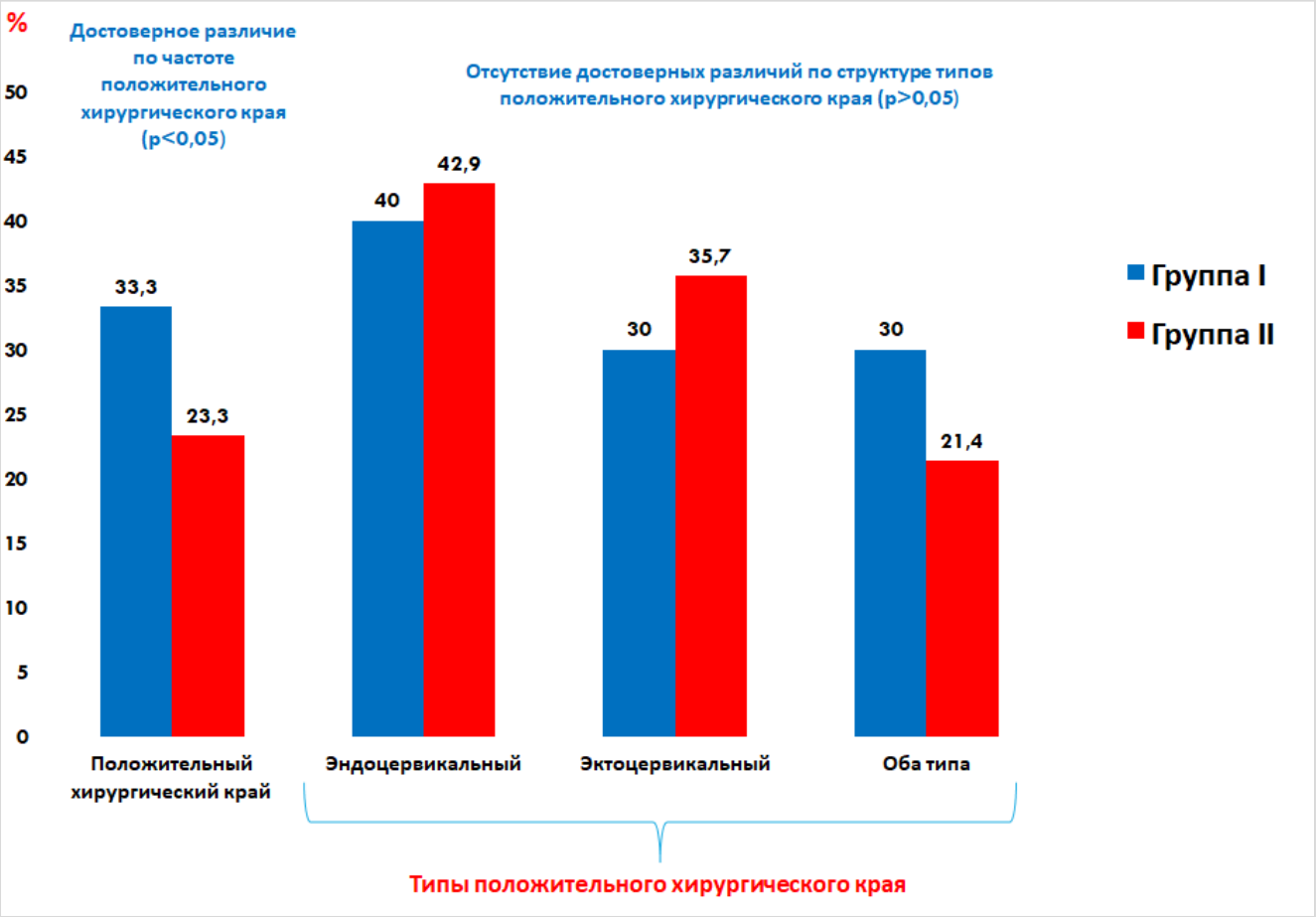

Рисунок 33 – Сравнение групп по характеру хирургического края

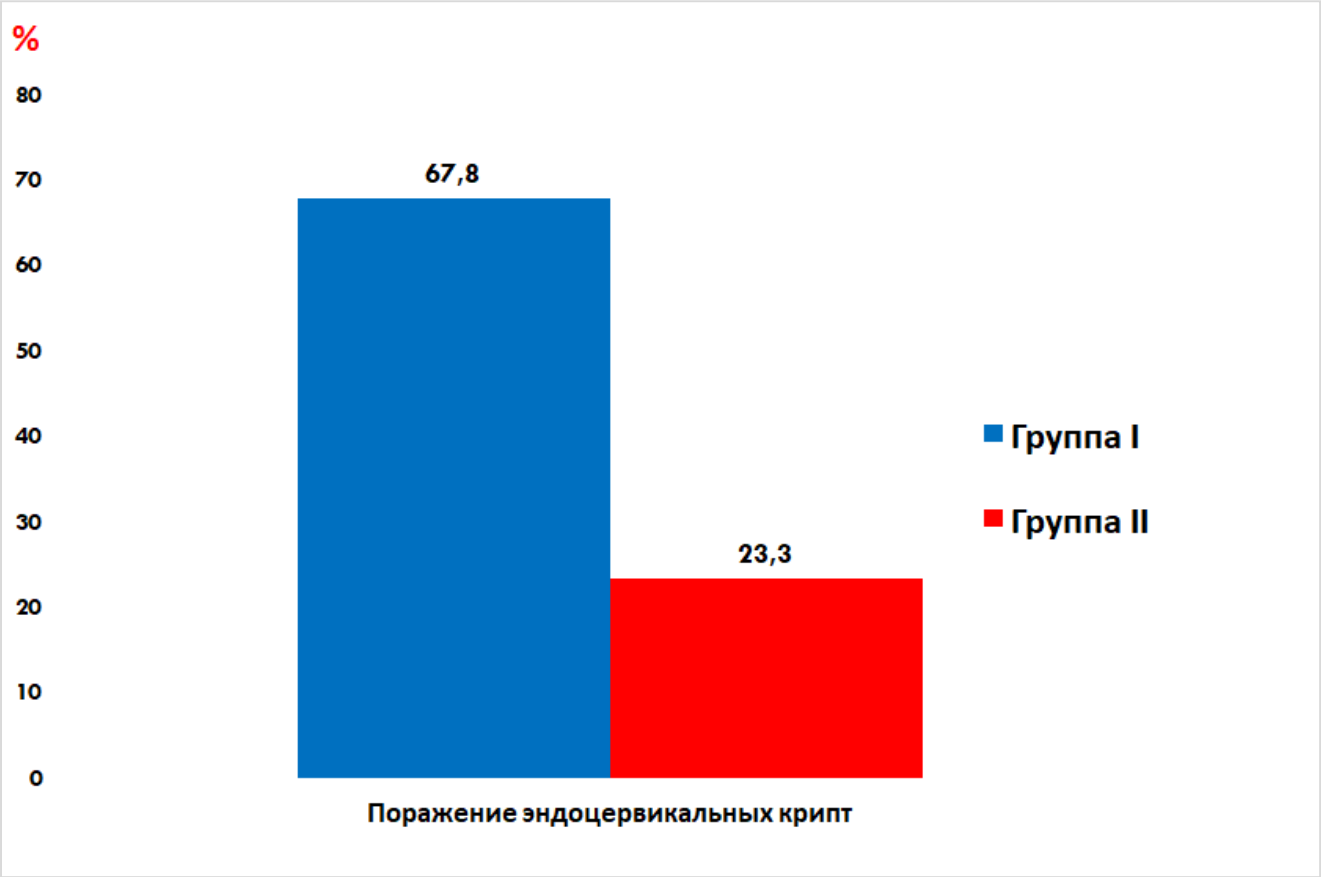

Рисунок 34 – Сравнение групп по частоте поражения эндоцервикальных крипт

За весь период послеоперационного наблюдения достоверных различий между проспективной и ретроспективной группами по частоте патологических изменений микробиоценоза половых путей и частоте поражения ИППП не было установлено ($p>0,05$).

Наше исследование показало, что при отсутствии вакцинации после эксцизионного лечения достоверно чаще отмечается как персистенции ВПЧ, так и повторное инфицирование новыми генотипами ВПЧ ($p<0,05$) (Рисунки 35 и 36). Что касается небольшого числа случаев повторного инфицирования среди вакцинированных пациенток, то все такие случаи среди данной категории женщин были связаны с невакцинными генотипами ВПЧ (генотипы 44, 45, 52 и 58), т.е. не входящими в состав квадривалентной вакцины. А среди пациенток невакцинированной группы, наоборот, встречались генотипы высокого онкогенного типа риска (генотипы 16 и 18).

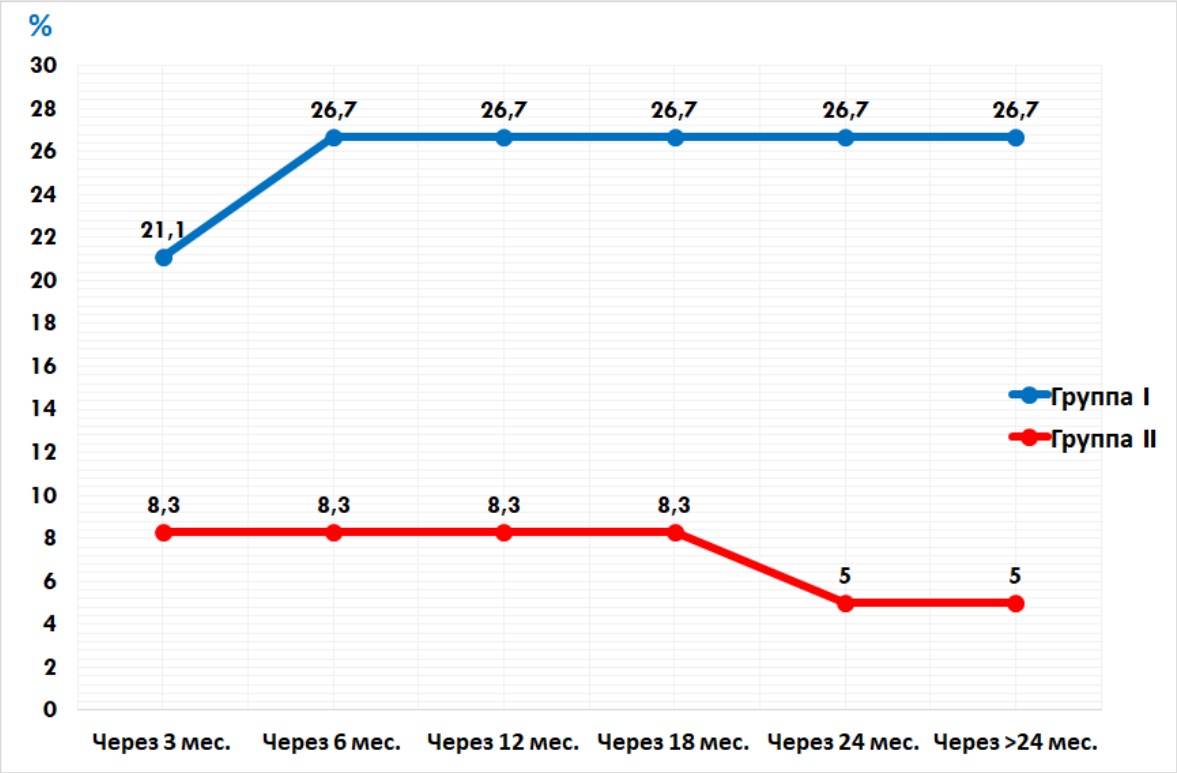

Рисунок 35 – Персистирование ВПЧ после эксцизионного лечения

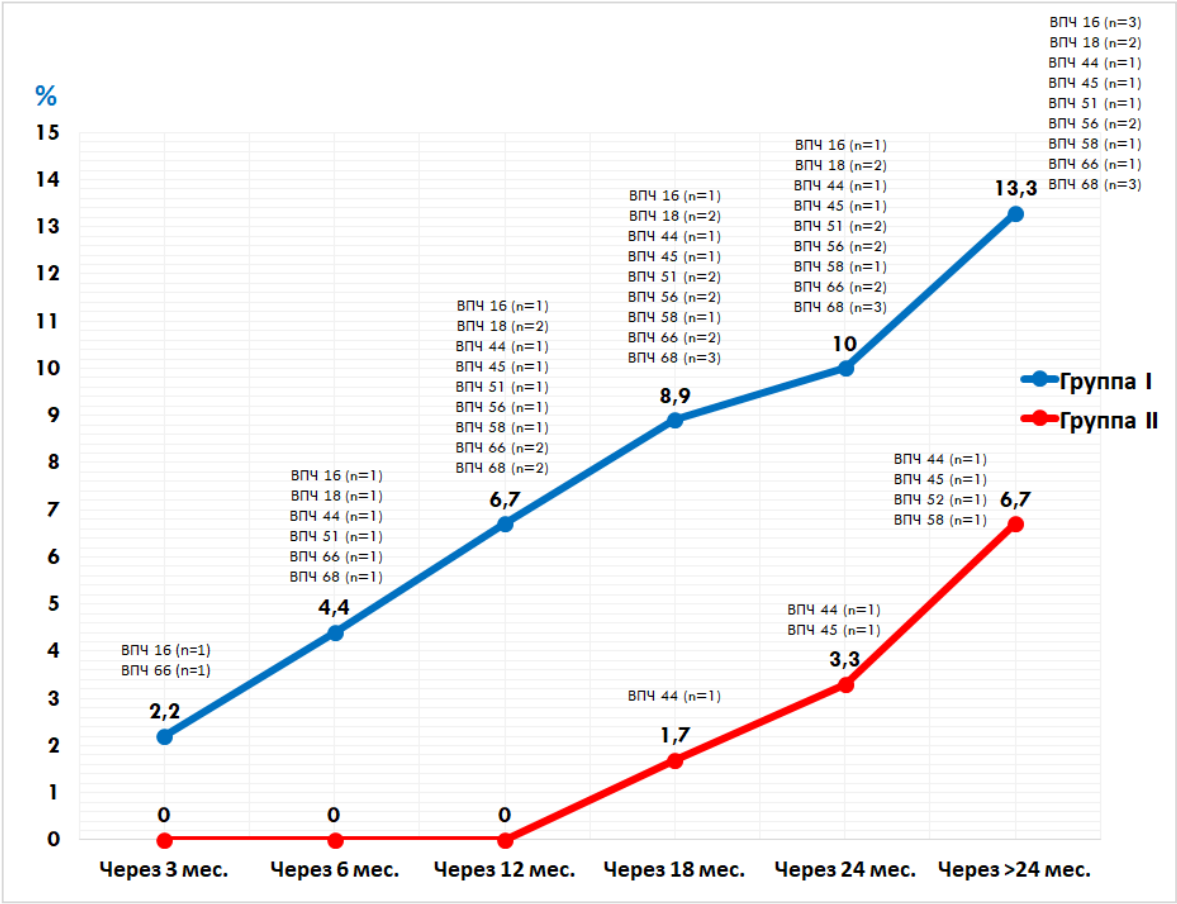

Рисунок 36 – Инфицирование новыми типами ВПЧ после эксцизионного лечения

Безусловно, наличие ВПЧ высокого онкогенного риска после оперативного лечения повышает риск развития рецидивов CIN, что и закономерно проявилось в нашем исследовании. В период постэксцизионного наблюдения до 12 месяцев включительно среди пациенток проспективной группы остаточное поражение CIN было обнаружено в 1 (1,7%) случае, тогда как среди пациенток ретроспективной группы в 13,3% (12/90) наблюдений имело место таковые формы, т.е. персистирование CIN. Установлено достоверное различие между группами по частоте встречаемости резидуальной CIN (p=0,039). При выявлении остаточных поражений пациенткам была проведена повторная эксцизия/конизация резидуальной ткани. При этом в случае рецидивов после оперативного лечения CIN II-III в обеих группах как после конизации, так и эксцизии повторно выполняли только конизацию, а при двух случаях рецидивов после эксцизии по поводу CIN I среди пациенток ретроспективной группы повторно опять была проведена эксцизия. В результате данной тактики количество повторных конизаций в обеих группах составило 28, эксцизий – 2.

После исключения случаев обнаружения резидуальной ткани среди оставшихся пациентов общая частота рецидивов CIN при сроках наблюдения более 12 месяцев составила среди пациенток проспективной группы 3,4% (2/59) и ретроспективной группы – 34,6% (27/78). По частоте случаев развития рецидива CIN после оперативного лечения между данными группами отмечено статистически значимое различие (p=0,016).

Таким образом, среди пациенток без адъювантной вакцинации против ВПЧ намного чаще встречались и остаточные поражения CIN до 12 месяцев после эксцизионного лечения (более 7,8 раз), и рецидивы CIN через 12 и более месяцев после оперативного вмешательства (более в 10,2 раз).

Особенности проявления результатов оперативного лечения в зависимости от степени CIN и методики оперативного вмешательства продемонстрированы на Рисунке 37.

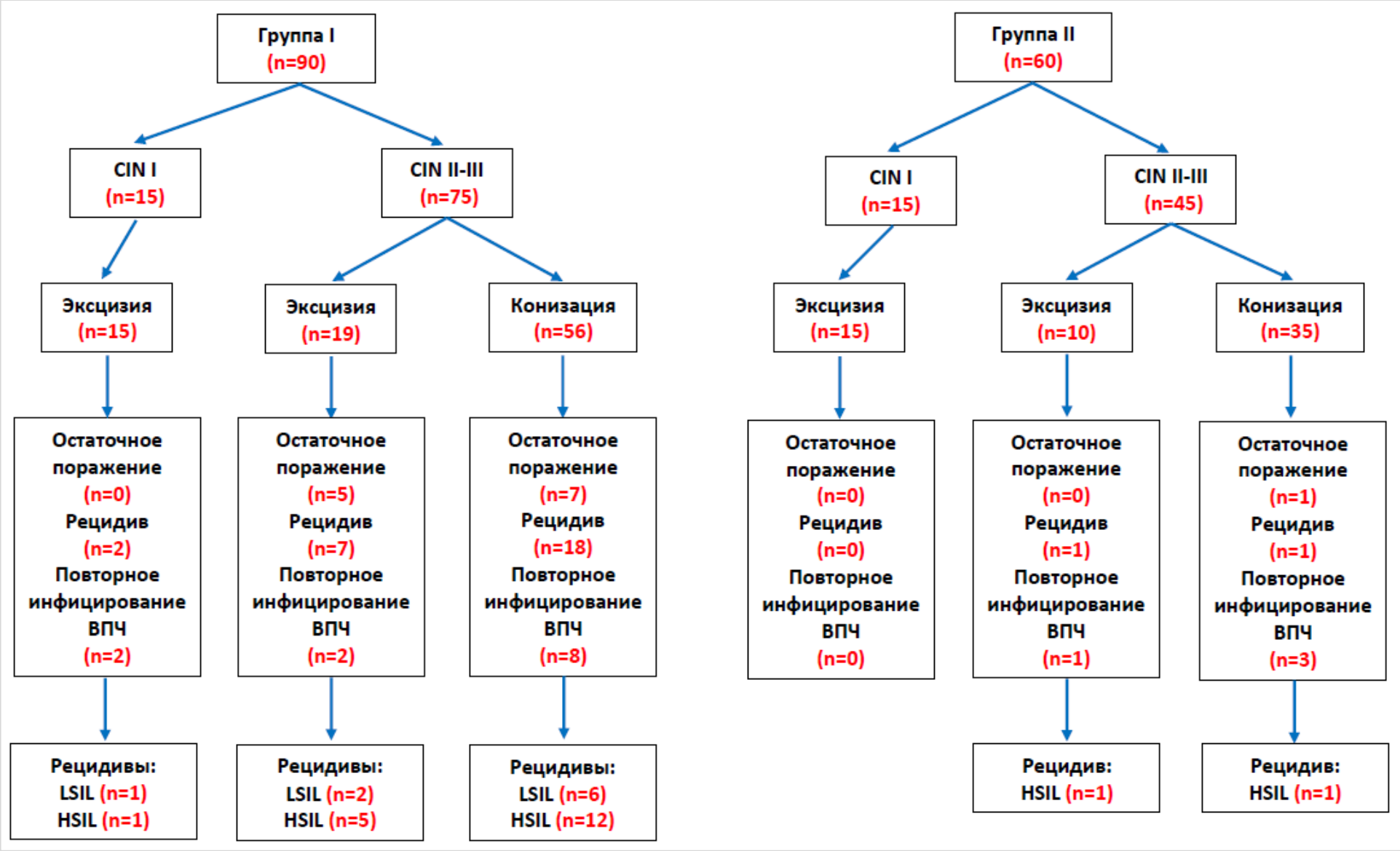

Рисунок 37 – Результаты оперативного лечения в зависимости от степени CIN и методики оперативного лечения

Для определения роли (степени влияния) различных признаков в развитии неудачи оперативного лечения CIN (остаточное поражение + рецидив CIN) был проведен однофакторный анализ. С этой целью нами были выбраны следующие факторы:

1) степень поражения CIN в момент выполнения эксцизионного лечения;
2) статус хирургического края резекции;
3) поражение эндоцервикальных крипт;
4) поражение ВПЧ в любой форме (персистенция или новыми генотипами);
5) персистенция ВПЧ;
6) инфицирование новыми генотипами;
7) генотип ВПЧ;
8) проведение вакцинации против ВПЧ после эксцизионного лечения;
9) состояние микробиоценоза половых путей;
10) наличие ИППП;
11) зона трансформации;
12) возраст пациентки.

При проведении данного анализа все признаки были подразделены на две альтернативные категории (Таблица 48).

Таблица 48 – Однофакторный анализ предикторов рецидива и остаточных поражений CIN после эксцизионного лечения

Признак и его категории	**Рецидив и остаточное поражение CIN, n (%)**		**p**	**ОШ (95% ДИ) неудачи лечения**	**p**
	Да	**Нет**			
Степень поражения CIN:					
«CIN II–III»	38 (31,7%)	82 (68,3%)	<0,05	3,01	<0,05
«CIN I»	4 (13,3%)	26 (86,7%)		(2,78–3,26)	
Хирургический край:					
«положительный»	19 (43,2%)	25 (56,8%)	<0,05	2,74	<0,05
«отрицательный»	23 (21,7%)	83 (78,3%)		(2,58–2,89)	
Поражение эндоцервикальных крипт:					
«да»	31 (41,3%)	44 (58,7%)	<0,05	4,10	<0,05
«нет»	11 (14,7%)	64 (85,3%)		(3,72–4,41)	
Любое поражение ВПЧ:					
«да»	16 (35,6%)	29 (64,4%)	<0,05	1,68	<0,05
«нет»	26 (24,8%)	79 (75,2%)		(1,55–1,80)	
Персистенция ВПЧ:					
«да»	10 (34,5%)	19 (65,5%)	<0,05	1,46	<0,05
«нет»	32 (26,4%)	89 (73,6%)		(1,35–1,57)	
Новое инфицирование ВПЧ:					
«да»	7 (43,8%)	9 (56,2%)	<0,05	2,20	<0,05
«нет»	35 (26,1%)	99 (73,9%)		(2,07–2,31)	
Генотип ВПЧ:					
«генотип 16, 18»	18 (72,0%)	7 (28,0%)	<0,05	2,25	<0,05
«другие остальные генотипы»	24 (53,3%)	21 (46,7%)		(2,11–2,36)	
Микробиоценоз половых путей:					
«бактериальный вагиноз»	27 (31,4%)	59 (68,6%)	<0,05	1,49	<0,05
«нормобиота»	15 (23,4%)	49 (76,6%)		(1,37–1,60)	
Наличие ИППП:					
«да»	24 (32,4%)	50 (67,6%)	<0,05	1,55	<0,05
«нет»	18 (23,7%)	58 (76,3%)		(1,44–1,66)	
Зона трансформации:					
«III типа»	29 (31,5%)	63 (68,5%)	<0,05	1,59	<0,05
«I-II типов»	13 (22,4%)	45 (77,6%)		(1,49–1,69)	
Возраст:					
«≥ 35 лет»	23 (33,8%)	45 (66,2%)	<0,05	1,69	<0,05
«< 35 лет»	19 (23,2%)	63 (76,8%)		(1,56–1,82)	
Вакцинация против ВПЧ:					
«нет»	39 (43,3%)	51 (56,7%)	<0,05	22,8	<0,05
«да»	2 (3,3%)	58 (96,7%)		(22,3–23,2)	

Таким образом, однофакторный анализ выявил, что достоверную связь с высоким риском наступления рецидива или обнаружения остаточного поражения CIN после эксцизионного лечения имеют все вышеперечисленные признаки. Следует добавить, что у пациенток с рецидивом CIN среди ИППП наиболее часто были выявлены следующие варианты: Gardnerella vaginalis, Ureaplasma urealyticum и Candida spp. Среди всех отмеченных прогностических признаков наиболее выраженное влияние на возникновение неудачи лечения оказывает отсутствие вакцинации против ВПЧ, когда вероятность рецидива или остаточной опухоли CIN выше в 22,8 раза, чем при проведении вакцинации.

Полученные нами результаты наряду с литературными данными позволяют утверждать, что на риск развития рецидива CIN после эксцизионных методов лечения влияют многие факторы. Так, по обзорным нашим данным, положительный хирургический край может увеличивать риск рецидива CIN до 4,8 раз относительно отрицательного края, а наличие ВПЧ высокого онкогенного риска после лечения повышает риск неудачи лечения до 28,4%[1]. Безусловно, необходимо понимать, что достаточно сложно оценить отдельный (обособленный от других факторов) вклад вакцинации в снижение риска рецидива CIN, так как другие факторы оказывают одномоментное и разноплановое воздействие на результаты лечения.

Если вопрос эффективности вакцинации против ВПЧ неинфицированных женщин не вызывает сомнений, то возможность терапевтического воздействия вакцин на существующие инфекции остается дискутабельным аспектом. Первоначальные рандомизированные клинические исследования пришли к заключению, что вакцинация женщин, инфицированных ВПЧ до начала лечения, не оказывают значимого эффекта на развитие и прогрессирование заболеваний, связанных с поражением ВПЧ. Последующие работы показали, что применение

[1] Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К., Набиева В.Н. Мониторинг пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией после эксцизионных методов лечения // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 113-120.

как квадри-, так и бивалентных вакцин против ВПЧ у инфицированных женщины позволяет добиться более низких показателей частоты развития резидуальной или рецидивной CIN по сравнению с плацебо. Например, в одном из таких исследований E.A. Joura et al. при оценке результатов у 1350 женщин (587 – получали квадривалентную вакцину до операции, 763 – получали плацебо) вакцинация против ВПЧ у молодых женщин в возрасте до 26 лет уменьшила на 64,9% риск рецидива CIN 2+ при медиане послеоперационного наблюдения 2,5 года [96]. В другой подобной работе применение бивалентной вакцины у 190 инфицированных пациенток в возрасте до 25 лет обеспечило снижение риска рецидива CIN 2+ после оперативного лечения с помощью эксцизионных методов на 88,2% относительно пациенток, получивших плацебо, при сроке послеоперационного наблюдения 4 года [166]. Однако необходимо учитывать, что обе эти работы не были рандомизированными исследованиями.

Следующим перспективным направлением использования вакцинации против ВПЧ является применение вакцины после оперативного лечения CIN. Именно к данной категории относится и наша работа, в которой, как и в большинстве других аналогичных исследований, были получены данные свидетельствующие о достоверном снижении риска возникновения резидуальной или рецидивной форм CIN. В зарубежной литературе отмечено, что всего только в 10 исследованиях оценивали эффективность адъювантной вакцинации против ВПЧ после применения эксцизионных методов лечения. Из них только 2 работы представляли собой рандомизированные исследования. В 2020 и 2021 годах в общей сложности было проведено 4 систематических обзора и мета-анализа, однако ни один из них не включал в себя вместе все эти 10 работ.

Систематический обзор и мета-анализ, выполненный в 2020 году H.C. Bartels et al. [168], включал только 5 подобных исследований, из которых адъювантное применение вакцины против ВПЧ имело место лишь в 2 работах [131; 187], а в остальных 3 исследованиях вакцинацию использовали до оперативного вмешательства [95; 96; 166]. При обоих вариантах вакцинации

отмечено достоверное снижение риска рецидива CIN относительно случаев проведения оперативного лечения без вакцинации: при дооперационной вакцинации – ОШ=0,53 (95% ДИ 0,34–0,81) (p=0,004), послеоперационной вакцинации – ОШ=0,48 (95% ДИ 0,25–0,94) (p=0,03) [168].

K. Lichter et al. [57] также в 2020 году провели систематический обзор и мета-анализ на основе 6 исследований, из которых в 4 работах вакцинацию против ВПЧ проводили после эксцизионного лечения [111; 124; 131; 187], а в 2 работах – до оперативного лечения [96; 166]. Суммарно во всех 6 исследованиях среди вакцинированной группы пациенток рецидив CIN 2+ произошел в 1,9% наблюдений, среди невакцинированной группы – в 5,5%, а относительный риск (ОР) составил 0,36 (95% ДИ 0,23–0,55). При этом в 3 исследованиях сообщалось о значительном снижении среди женщин, получавших вакцинацию, риска рецидива CIN 2+, в 2 исследованиях – о незначительном снижении риска, а в 1 исследовании – о более высоком риске рецидива [57].

В 2020 году M. Jentschke et al. [167] был проведен еще один систематический обзор и мета-анализ, в который вошли 10 исследований. Из них в 2 исследованиях была произведена вакцинация против ВПЧ только до эксцизионного лечения [96; 166], еще в 2 исследованиях – частично до, частично после операции [125; 175], а в остальных 6 исследованиях – только после оперативного лечения [97; 115; 124; 129; 131; 187]. Данный мета-анализ выявил, что после адъювантной вакцинации против ВПЧ происходит значимое снижение риска рецидива CIN 2+, а ОР при этом составил 0,41 (95% ДИ 0,27–0,64). Таким образом, снижение риска составляет 59% после пред- или послеоперационного применения вакцины против ВПЧ [167].

Наконец, в 2021 году V. Di Donato et al. [56] был выполнен последний систематический обзор и мета-анализ, включавший в себя 11 исследований. В него, помимо 10 исследований, вошедших в вышеуказанный мета-анализ M. Jentschke et al. [167], дополнительно была включена работа G. Bogani et al. [65], в которой была использована методика послеоперационной вакцинации против

ВПЧ. Всего в мета-анализ V. Di Donato et al. [56] включали 21310 пациентов, из которых 4039 (19%) пациентов получили вакцину против ВПЧ до или после оперативного лечения, а 17271 (81%) пациентов – только оперативное лечение. Рецидив CIN 2+, независимо от типов ВПЧ, в течение 6–60 месяцев после лечения отмечен в 3,0% случаев в когорте вакцинированных женщин и в 5,3% – невакцинированных женщин (ОШ=0,35; 95% ДИ 0,21–0,56; p<0,0001). Рецидив CIN 2+ в ассоциации с генотипами ВПЧ 16/18 был исследован в пяти работах: рецидив среди вакцинированной группы в 1,1% случаев, среди невакцинированной группы – в 3,2% (ОШ=0,35; 95% ДИ 0,17–0,69; p=0,003). Рецидив CIN 1+ после лечения также достоверно реже встречался среди вакцинированных пациенток (в 6,3%) по сравнению с невакцинированными пациентками (в 10,5%) (ОШ=0,51; 95% ДИ 0,31–0,83; p=0,006). Что касается персистенции ВПЧ после оперативного лечения, то отмечена незначительная тенденция к ее снижению среди вакцинированной категории женщин относительно невакцинированной группы (ОШ=0,84; 95% ДИ 0,61–1,15; p=0,28).

Таким образом, в большинстве указанных исследований отмечена высокая вероятность снижения случаев рецидива CIN после адъювантной вакцинации против ВПЧ, а соотношение частоты рецидивов между вакцинированными и невакцинированными пациентками оказалось очень близким к показателю, полученному в нашем исследовании. Тем самым нами получено очередное подтверждение в пользу гипотезы о достаточно значимой эффективности послеоперационной вакцинации против ВПЧ и перспективности такого подхода к лечению пациенток с CIN. Именно такие комплексные подходы позволят достичь одну из целевых задач к 2030 году Глобальной стратегии ВОЗ по ускорению ликвидации рака шейки матки, а именно: обеспечение надлежащим лечением не менее 90% женщин с поражением шейки матки [200].

Безусловно, необходимо учитывать относительно небольшое число работ, особенно проспективных рандомизированных исследований, в этой области, что диктует необходимость дальнейшего изучения данного вопроса. С учетом этого

необходимо понимать, что все еще недостаточно данных, чтобы можно было бы применять пред- или послеоперационную вакцинацию против ВПЧ как рутинную практику в лечении пациенток с CIN, хотя Американское общество кольпоскопии и патологии шейки матки в своем заключении уже отметило возможную пользу адъювантной вакцинации против ВПЧ для ранее невакцинированных женщин в возрасте от 27 до 45 лет, получающих лечение по поводу CIN2+ [64].

Кроме клинических эффектов адъювантной вакцинации против, существуют еще аспекты экономической целесообразности ее применения, так как все расходы на вакцинацию против ВПЧ после операции не могут быть покрыты только за счет бюджетов систем здравоохранения. Исходя из такой необходимости продолжения научных изысканий в этой области, в настоящее время идут крупные исследования в данном направлении. К примеру, в Нидерландах с сентября 2019 начат набор пациенток и продолжается в настоящее время рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 750 пациентов с гистологически подтвержденным CIN II-III (независимо от статуса ВПЧ) без предварительной вакцинации против ВПЧ или предшествующего лечения по поводу CIN, у которых планируется выполнение LEEP с последующим введением девятивалентной вакцины против ВПЧ и соответствующим долгосрочным наблюдением (не менее 24 месяцев) пациенток после данной тактики [58]. Кроме этого, на платформе https://clinicaltrials.gov представлены три рандомизированных контролируемых исследования по данной проблеме, которые еще не завершены: 1) исследование NOVEL (NCT03979014; набор участников еще не проводится); 2) исследование VENUS (NCT04171505; продолжается набор участников); 3) исследование COVENANT (NCT03284866; исследование активно, набор участников завершен) [56]. После получения результатов всех этих и других аналогичных исследований можно сделать окончательные выводы об эффективности и клинико-экономической целесообразности широкого применения адъювантной вакцинации против ВПЧ после эксцизионного лечения CIN.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

РШМ, являясь одним из наиболее распространенных злокачественных опухолей в мире, представляют собой важнейшую медико-социальную проблему. Развитие данной злокачественной опухоли в значительной степени можно предотвратить с помощью скрининговых программ, которые способствуют выявлению предраковых заболеваний и их лечению до развития инвазивной стадии заболевания. В связи с этим большое значение придается ранней диагностике и лечению CIN как основного варианта предраковых изменений шейки матки. Используемые методики оперативного лечения как эксцизионные, так и абляционные позволяют добиться достаточно высокой степени избавления от CIN. Однако у определенной части женщин после хирургического вмешательства наблюдается развитие рецидива CIN, частота которого в некоторых исследованиях превышает даже 20% от числа прооперированных пациентов. Было показано, что у женщин с CIN II-III, несмотря на оперативное лечение, риск инвазивного РШМ выше в 5 раз, чем у женщин без CIN.

С учетом вышеуказанного в настоящее время продолжается поиск и изучение возможностей новых подходов к снижению риска неудачи оперативного лечения CIN. В этой связи перспективным направлением представляется адъювантное использование вакцины против ВПЧ после оперативного лечения, так как персистирование либо инфицирование новыми генотипами ВПЧ является одним из главных факторов развития рецидива предраковых заболеваний шейки матки. Так как в мировой литературе представлено совсем небольшое число исследований по данной проблеме, и только две работы из них представляют собой рандомизированные исследования, актуальность продолжения дальнейших работ в данном направлении не вызывает сомнения. На этом основании нами было решено провести собственное исследование с целью изучения возможностей адъювантного применения вакцины против ВПЧ после эксцизионных методов лечения пациенток с CIN.

В рамках такого исследования нами было установлено, что проведение вакцинации против ВПЧ в адъювантном режиме после эксцизионного лечения позволяет существенно снизить как персистенцию, так и повторное инфицирование новыми генотипами ВПЧ. При этом повторное инфицирование в группе вакцинации происходит только лишь за счет невакцинных штаммов ВПЧ с низким онкогенным риском. Данное позитивное влияние вакцинации против ВПЧ в отношении риска снижения поражения CIN закономерно проявилось в достоверном уменьшении частоты встречаемости остаточных поражений CIN в сроки до 12 месяцев и рецидивов CIN после 12 месяцев наблюдения после проведенного эксцизионного лечения. Более того, путем проведения однофакторного анализа было показано, что именно с отсутствием вакцинации против ВПЧ ассоциирован самый высокий риск остаточных поражений и рецидивов CIN. Так, отсутствие вакцинации против ВПЧ повышает вероятность возникновения рецидива или остаточной опухоли CIN в 22,8 раза по сравнению с проведением вакцинации.

Таким образом, на основании представленных данных мы можем заключить, что применение квадривалентной вакцины против ВПЧ у женщин с CIN после эксцизионных методов лечения позволяет существенно снизить вероятность рецидива CIN. Наши данные не противоречат результатам зарубежных исследований в этой области, где были получены аналогичные показатели высокой клинической эффективности вакцинации против ВПЧ после оперативного вмешательства. Выявленные закономерности подчеркивают важную роль вакцинации против ВПЧ в качестве адъюванта к хирургическому лечению и перспективность данной стратегии в лечении пациенток с CIN. В частности, вакцинация защищает от нового инфицирования ВПЧ, а также предотвращает реактивацию имевшихся вирусов. Тем не менее, малое число работ в данном направлении обусловливает потребность продолжения научных исследований, и окончательные выводы возможны после обобщения результатов большего числа работ на основе длительных послеоперационных наблюдений.

ВЫВОДЫ

1. Основными причинами возникновения рецидива CIN после эксцизионных методов лечения являются:
   - положительный хирургический край резекции (43,2%);
   - поражение эндоцервикальных крипт (41,3%);
   - высокая степень поражения CIN в момент выполнения оперативного вмешательства (31,7%);
   - новое инфицирование ВПЧ (43,8%);
   - персистенция ВПЧ (34,5%);
   - наличие ИППП (32,4%);
   - зона трансформации III типа (31,5%);
   - бактериальный вагиноз (31,4%);
   - возраст старше 35 лет (33,8%);
   - поражение 16 и/или18 генотипом ВПЧ (72,0%).
2. Инфицированность ВПЧ после эксцизионных методов лечения CIN составляет 21,1% через 3 месяца и достигает 26,7% в сроки более 24 месяцев у невакцинированных женщин, а у вакцинированных – 8,3% и 5,0% соответственно через 3 месяца и в сроки более 24 месяцев. Повторное инфицирование новыми генотипами составляет 13,3% и 6,7% среди невакцинированных и вакцинированных женщин соответственно. Все случаи повторного инфицирования после оперативного лечения среди вакцинированных пациенток обусловлены невакцинными штаммами, тогда как у невакцинированных пациенток встречаются генотипы ВПЧ высокого онкогенного риска (16 и 18 генотипы).
3. У пациенток с рецидивами CIN достоверно чаще встречается бактериальный вагиноз (в 63,4%), а из ИППП наиболее распространенными вариантам служат Gardnerella vaginalis, Ureaplasma urealyticum и Candida spp.

4. Вакцинация против ВПЧ у пациентов с CIN после применения эксцизионных методов лечения позволяет снизить вероятность инфицирования вакцинными штаммами с 5,6% до 0%, а невакцинными штаммами – с 13,3% до 6,7%.
5. Адъювантная вакцинопрофилактика после эксцизионных методов лечения у пациенток с CIN позволяет при сроках послеоперационного наблюдения до 12 месяцев снизить частоту проявления резидуальных форм CIN с 13,3% до 1,7%, при сроках более 12 месяцев – снизить частоту рецидива CIN с 34,6% до 3,4%, а также уменьшить частоту повторных эксцизий с 43,3% до 5%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В комплексном лечении пациенток с CIN после эксцизионных методов лечения в возрасте до 45 лет целесообразно использовать адъювантное введение квадривалентной вакцины против ВПЧ с целью предотвращения нового инфицирования ВПЧ и снижения развития рецидива CIN.
2. Применение квадривалентной вакцины против ВПЧ при эксцизионном лечении пациенток CIN необходимо проводить по следующей схеме: первая доза – непосредственно перед оперативным вмешательством или через неделю после эксцизионного лечения, вторая доза – через 2 месяца после эксцизионного лечения, третья доза – через 6 месяцев после эксцизионного лечения.
3. При планировании и прогнозировании результатов оперативного лечения CIN с использованием эксцизионных методик следует учитывать высокую корреляцию с риском рецидива данного заболевания следующих факторов: положительного хирургического края резекции, поражения эндоцервикальных крипт, высокой степени поражения CIN в момент выполнения оперативного вмешательства, нового инфицирования и персистенции ВПЧ, присутствия ВПЧ 16 и 18 генотипов, возраста женщин старше 35 лет.
4. При мониторинге пациенток с CIN после эксцизионных методов лечения в качестве критерия для установления резидуальной формы CIN может быть использовано наличие гистологически подтвержденной CIN до получения двух последовательных нормальных результатов цитологического исследования после лечения, а для рецидивной формы CIN – наличие гистологически подтвержденной CIN после двух последовательных нормальных результатов цитологии после лечения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВПЧ – вирус папилломы человека

ДИ – доверительный интервал

ИППП – инфекции, передающиеся половым путем

ОР – отношение рисков

ОШ – отношение шансов

ПВИ – папилломавирусная инфекция

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РКИ – рандомизированные контролируемые исследования

РШМ – рак шейки матки

УЗИ – ультразвуковое исследование

ASCUS – атипичные плоские клетки неясного значения

CIN – cervical intraepithelial neoplasia

HSIL – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени

LEEP – петлевая электрохирургическая эксцизия

LLETZ – электрохирургическая эксцизия зоны трансформации с помощью большой петли

LSIL – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени

Me – медиана

n – количество пациентов

NILM – отсутствие интраэпителиальных изменений и злокачественных процессов

p – уровень значимости

$Q_{25\%}$ – нижний квартиль

$Q_{75\%}$ – верхний квартиль

SIL – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение (squamous intraepithelial lesion)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аминодова, И.П. Рецидивирующая дисплазия шейки матки: факторы риска, коррекция лечебной тактики, реабилитация / И.П. Аминодова, Л.В. Посисеева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – Т. 17, № 6. – С. 67-72.
2. Боровиков, И.О. Дифференцированный подход к профилактике и лечению ассоциированных с вирусом папилломы человека цервикальных интраэпителиальных неоплазий: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01 / Боровиков Игорь Олегович. – Волгоград, 2017. – 46 с.
3. Вакцинация против ВПЧ: теоретические аспекты и практические результаты профилактики рака шейки матки / Н.В. Зароченцева, О.И. Трушина, Е.Г. Новикова [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2019. – Т. 18, № 6. – С. 98-108.
4. Виноградова, О.П. Цитокиновый профиль при цервикальной интраэпителиальной неоплазии II степени у женщин с папилломавирусной инфекцией / О.П. Виноградова, О.В. Епифанова, Н.А. Андреева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. – Т. 20, № 5. – С. 21-25.
5. Возможность ВПЧ-тестирования на примере обследования женщин Московской области / Л.В. Кещьян, Н.В. Зароченцева, Ю.М. Белая [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. – Т. 19, № 6. – С. 58-64.
6. ВПЧ-ассоциированные заболевания у женщин и мужчин: клинические и практические аспекты / Н.М. Назарова, В.Н. Прилепская, К.И. Гусаков, Е.Г. Сычева // Медицинский оппонент. – 2018. – № 4. – С. 22-28.
7. Давыдов, А.И. Лечение и профилактика патологии шейки матки, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией / А.И. Давыдов, В.М. Пашков, Э.А. Оруджова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 44-52.
8. Давыдов, А.И. Патогенетическое обоснование комплексного подхода к лечению цервикальной интраэпителиальной неоплазии, ассоциированной с вирусом папилломы человека / А.И. Давыдов, М.Н. Шахламова, В.А. Лебедев //

Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2020. – Т. 19, № 6. – С. 111-116.

9. Давыдов, А.И. Риски рецидивов папилломавирусной инфекции и методы их профилактики. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии / А.И. Давыдов, М.Н. Шахламова, В.А. Лебедев // 2020. – Т. 19, № 3. – С. 101-106.
10. Диагностика и выбор тактики ведения больных с диспластическими изменениями плоского эпителия шейки матки / А.Э. Протасова, В.Ф. Беженарь, А.А. Цыпурдеева [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. 62, № 1. – С. 55-63.
11. Диагностика и лечение гинекологических заболеваний у ВИЧ-инфицированных больных: методические рекомендации / В.И. Краснопольский, Ю.Т. Гафуров, А.В. Сундуков, Т.А. Назаренко. – М., 2014. – 53 с.
12. Диагностика, лечение и профилактика цервикальных интраэпительных неоплазий / Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепская, А.В. Асатурова [и др.]. – М.: МЕДпресс-информ, 2020. – 80 с.
13. Динамическая спектральная визуализация – инновационные возможности в кольпоскопии / В.И. Краснопольский, Н.В. Зароченцева, Л.К. Джиджихия, Н.В. Дуб // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16, № 5. – С. 95-99.
14. Ершов, В.А. Маркеры прогноза развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии, ассоциированной с вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска / В.А. Ершов // Новости клинической цитологии России. – 2020. – Т. 24, № 1. – С. 10-16.
15. Зароченцева, Н.В. Международные и отечественные результаты вакцинопрофилактики рака шейки матки и ВПЧ-ассоциированных заболеваний / Н.В. Зароченцева, Ю.М. Белая, Л.К. Джиджихия // Доктор.Ру. – 2018. – № 2. – С. 52–58.
16. Зароченцева, Н.В. Тактика ведения пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями и необходимость применения

противовирусной терапии / Н.В. Зароченцева, Л.С. Логутова, Л.К. Джиджихия // РМЖ. – 2016. – № 5. – С. 305-311.

17. Зароченцева, Н.В. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии: современный взгляд на проблему и пути решения / Н.В. Зароченцева, Л.К. Джиджихия // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2016. – № 4. – С. 92-101.
18. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. − М.: МНИОИ им. П.А. Герцена − филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. − 252 с.
19. Клинышкова, Т.В. Особенности CIN при персистирующей папилломавирусной инфекции / Т.В. Клинышкова, М.С. Буян // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20, № 2, Вып. 2. – С. 51-57.
20. Клинышкова, Т.В. Особенности течения цервикальной интраэпителиальной неоплазии, ассоциированной с персистирующей папилломавирусной инфекцией / Т.В. Клинышкова, М.С. Буян // Гинекология. – 2019. – Т. 21, № 3. – С. 35-39.
21. Кононова, И.Н. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии: прогнозирование, лечение, реабилитация: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01 / Кононова Ирина Николаевна. – Челябинск, 2017. – 46 с.
22. Леваков, С.А. Современные методы лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий у женщин в репродуктивном возрасте / С.А. Леваков, Н.А. Шешукова, Л.С. Дабагян // Проблемы репродукции. – 2017. – Т. 23, № 3. – С. 45-49.
23. Назарова, Н.М. ВПЧ-ассоциированные заболевания у женщин и мужчин: принципы диагностики, лечения, профилактики / Н.М. Назарова, С.В. Павлович, Д.И. Аттоева // Медицинский совет. – 2019. – № 7. – С. 82-86.

24. Назарова, Н.М. Цервикальные и анальные неоплазии, ассоциированные с вирусом папилломы человека: оценка программ вакцинопрофилактики. / Н.М. Назарова, В.Н. Прилепская // Медицинский Совет. – 2018. – № 7. – С. 12-17.
25. Неинвазивные методы лечения пациенток с ВПЧ-инфекцией и цервикальными интраэпителиальными неоплазиями: систематический обзор и метаанализ / И.И. Баранов, Н.В. Зароченцева, В.В. Малиновская, Е.Н. Выжлова // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 9, № 1. – С. 31-43.
26. Новик, В.И. Уточняющая цитологическая диагностика цервикальной интраэпителиальной неоплазии шейки матки с использованием анализа микроизображений / В.И. Новик // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2019. – Т. 15, № 3. – С. 24-31.
27. Особенности генотипирования папилломавирусной инфекции у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями / Н.А. Шмакова, Г.Н. Чистякова, И.Н. Кононова, И.И. Ремизова // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2020. – № 3. – С. 104-111.
28. Папилломавирусная инфекция и ВПЧ-ассоциированные заболевания / Н.В. Зароченцева, Ю.М. Белая, Г.А. Самсыгина [и др.] // Лечащий врач. – 2017. – № 4. – С. 56.
29. Папилломавирусная инфекция и репродукция / В.И. Краснопольский, Н.В. Зароченцева, К.В. Краснопольская [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2020. – Т. 75, № 3. – С. 189-195.
30. Папилломавирусная инфекция: обзор современной литературы / В.С. Чернов, Е.П. Патлусов, Т.С. Абрамова [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 4. – С. 123-129.
31. Персистенция вируса папилломы человека высокого онкогенного риска и другие молекулярно-генетические предикторы развития цервикальных интраэпителиальных неоплазий / Е.Г. Сычева, Н.М. Назарова, О.В. Бурменская [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 12. – С. 104-110.

32. Перспективы профилактики рака, ассоциированного с вирусом папилломы человека / К.И. Гусаков, Н.М. Назарова, В.Н. Прилепская [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 8. – С. 33-39.
33. Предраковые и злокачественные заболевания, ассоциированные с вирусом папилломы человека. Анализ статистики в Московской области за последнее десятилетие / В.И. Краснопольский, Н.В. Зароченцева, Ю.М. Белая, Л.К. Джиджихия // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2019. – Т. 18, № 6. – С. 113-118.
34. Прилепская, В.Н. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки: скрининг, методы обследования, принципы лечения / В.Н. Прилепская // Гинекология. – 2019. – Т. 21, № 3. – С. 6-8.
35. Распространённость вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска при неопластических патологиях шейки матки / Л.С. Мкртчян, А.Д. Каприн, С.А. Иванов [и др.] // Радиация и риск. – 2018. – Т. 27, № 3. – С. 55-64.
36. Рахматулина, М.Р. Современные методы профилактики развития онкологических заболеваний шейки матки у больных папилломавирусной инфекцией / М.Р. Рахматулина, В.Я. Кицак, Н.В. Большенко // Вестник дерматологии и венерологии. – 2013. – № 6. – С. 40-48.
37. Роговская, С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки / С.И. Роговская. – М.: ГЭОТАРМедиа, 2014. – 192 с
38. Савельева, Г.М. Гинекология / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, И.Б. Манухина – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 1008 с.
39. Современные концепции лечения пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией / Л.Д. Белоцерковцева, А.И. Давыдов, М.Н. Шахламова, В.В. Панкратов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 120-124.

40. Современные представления о предикторах и методах профилактики рецидивов цервикальной интраэпителиальной неоплазии после петлевой электроэксцизии / В.Н. Прилепская, Г.Р. Байрамова, А.В. Асатурова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 12. – С. 81-88.
41. Сулейманова, Н.Д. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия: современные аспекты этиопатогенеза / Н.Д. Сулейманова, С.М. Хархачаева // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2018. – № 4. – С. 56-63.
42. Сухих, Г.Т. Профилактика рака шейки матки: руководство для врачей / Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепская. – М.: МЕДпресс-инфо, 2012. – 190 с.
43. Ткаченко, Л.В. Анализ структуры носительства вируса папилломы человека у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией легкой степени / Л.В. Ткаченко, Н.И. Свиридова, С.Г. Шишиморова // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2020. – № 1. – С. 116-119.
44. Туранова, О.В. Диагностическая значимость традиционной цитологии и ВПЧ-ВКР-тестирования в выявлении цервикальной интраэпителиальной неоплазии высокой степени / О.В. Туранова, Т.Е. Белокриницкая // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 1 (Прил.). – С. 93-97.
45. Физический статус вируса папилломы человека в прогнозе рецидивирования цервикальных интраэпителиальных неоплазий различной степени тяжести / М.К. Ибрагимова, О.Н. Чуруксаева, В.А. Бычков [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2018. – Т. 17, № 6. – С. 70-77.
46. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия и рак шейки матки: принципы диагностики / Л.В. Адамян, И.Б. Манухин, Е.В. Сибирская, Г.М. Тургунова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17, № S. – С. 3b-4a.
47. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия. LSIL (CIN I): тактика ведения, профилактика рецидивов / Э.Р. Довлетханова, П.Р. Абакарова, Н.М. Назарова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 12 (Прил.). – С. 26-30.

48. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии высокой степени онкогенного риска и рак шейки матки: актуальность проблемы, поиск перспектив (обзор литературы) / Н.А. Шмакова, Г.Н. Чистякова, И.Н. Кононова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2021. – Т. 27, № 1. – С. 33-38.
49. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии: вопросы патогенеза и диагностики (обзор литературы) / Н.А. Шешукова, И.О. Макаров, Е.А. Чулкова [и др.] // Гинекология. – 2014. – Т. 16, № 1. – С. 77-80.
50. CIN II: современные направления в диагностике и лечении / В.И. Краснопольский, Н.В. Зароченцева, Л.А. Ашрафян [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № S1. – С. 18-25.
51. Шафи, М.И. Кольпоскопия: практическое руководство / М.И. Шафи, С. Назир; пер. с англ., под ред. Г.Н. Минкиной. – М.: МЕДпресс-информ, 2014. – 98 с.
52. Эффективность цитологической диагностики цервикальной интраэпителиальной неоплазии и рака шейки матки в зависимости от способа взятия материала / Т.В. Сушинская, Н.Н. Волченко, Ю.Э. Доброхотова [и др.] // Онкогинекология. – 2017. – № 3. – С. 51-59.
53. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors / L.S. Massad, M.H. Einstein, W.K. Huh [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2013. – Vol. 121, N 4. – P. 829-846.
54. A Non-Gas-Based Cryotherapy System for the Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Mixed-Methods Approach for Initial Development and Testing / M. Cremer, P. Paul, K. Bergman [et al.] // Glob. Health. Sci. Pract. – 2017. – Vol. 5, N 1. – P. 57-64.
55. Ablative Therapies for Cervical Intraepithelial Neoplasia in Low-Resource Settings: Findings and Key Questions / M.L. Cremer, G. Conzuelo-Rodriguez, W. Cherniak, T. Randall // J. Glob. Oncol. – 2018. – Vol. 4. – P. 1-10.
56. Adjuvant HPV Vaccination to Prevent Recurrent Cervical Dysplasia after Surgical Treatment: A Meta-Analysis / V. Di Donato, G. Caruso, M. Petrillo [et al.] // Vaccines (Basel). – 2021. – Vol. 9, N 5. – P. 410.

57. Adjuvant Human Papillomavirus Vaccine to Reduce Recurrent Cervical Dysplasia in Unvaccinated Women: A Systematic Review and Meta-analysis / K. Lichter, D. Krause, J. Xu [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2020. – Vol. 135, N 5. – P. 1070-1083.
58. Adjuvant VACcination against HPV in surgical treatment of Cervical Intra-epithelial Neoplasia (VACCIN study) a study protocol for a randomised controlled trial / R.L.O. van de Laar, W. Hofhuis, R.G. Duijnhoven [et al.] // BMC Cancer. – 2020. – Vol. 20, N 1. – P. 539.
59. Advances in therapeutic vaccines for treating human papillomavirus-related cervical intraepithelial neoplasia / F. Barra, L. Della Corte, G. Noberasco [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2020. – Vol. 46, N 7. – P. 989-1006.
60. An electrical scalpel conization versus Shimodaira-Taniguchi conization procedure for cervical intraepithelial neoplasia / K. Kigure, K. Nakamura, Y. Kitahara [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2018. – Vol. 97, N 41. – P. e12640.
61. Analysis of recurrence and its influencing factors in patients with cervical HSIL within 24 months after LEEP / L.M. Chen, L. Liu, X. Tao [et al.] // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. – 2019. – Vol. 54, N 8. – P. 534-540.
62. Analysis of Residual/Recurrent Disease and Its Risk Factors after Loop Electrosurgical Excision Procedure for High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia / J. Wu, Y. Jia, M. Luo, Z. Duan // Gynecol. Obstet. Invest. – 2016. – Vol. 81, N 4. – P. 296-301.
63. Andersson S., Megyessi D., Belkić K. [et al.] Age, margin status, high-risk human papillomavirus and cytology independently predict recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia up to 6 years after treatment. // Oncol. Lett. – 2021. – Vol. 22, N 3. – P. 684.
64. ASCCP Committee Opinion: Adjuvant Human Papillomavirus Vaccine for Patients Undergoing Treatment for Cervical Intraepithelial Neoplasia / K.E. Sharpless, J.Z. Marcus, L.M. Kuroki [et al.] // J. Low. Genit. Tract. Dis. – 2023. – Vol. 27, N 1. – P. 93-96.

65. Assessing the Long-Term Role of Vaccination against HPV after Loop Electrosurgical Excision Procedure (LEEP): A Propensity-Score Matched Comparison / G. Bogani, F. Raspagliesi, F. Sopracordevole [et al.] // Vaccines (Basel). – 2020. – Vol. 8, N 4. – P. 717.
66. Assessment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) with colposcopic biopsy and efficacy of loop electrosurgical excision procedure (LEEP) / N. Duesing, J. Schwarz, M. Choschzick [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2012. – Vol. 286, N 6. – P. 1549-1554.
67. Association Between Positive Human Papillomavirus Status After Conization and Disease Recurrence in Patients with Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3 / M. Kamio, S. Yanazume, S. Togami, H. Kobayashi // J. Obstet. Gynaecol. India. – 2021. – Vol. 71, N 1. – P. 66-71.
68. Ault, K.A. Human papillomavirus vaccines and the potential for cross-protection between related HPV types / K.A. Ault // Gynecol. Oncol. – 2007. – Vol. 107, N 2, Suppl. 1. – P. S31-33.
69. Bjørnerem, M.S. Recurrent disease after treatment for cervical intraepithelial neoplasia-The importance of a flawless definition of residual disease and length of follow-up / M.S. Bjørnerem, S.W. Sørbye, F.E. Skjeldestad // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2020. – Vol. 248. – P. 44-49.
70. Burden of Human Papillomavirus (HPV)-Related Cancers Attributable to HPVs 6/11/16/18/31/33/45/52 and 58 / S. de Sanjosé, B. Serrano, S. Tous [et al.] // JNCI Cancer. Spectr. – 2019. – Vol. 2, N 4. – P. pky045.
71. Can the prophylactic quadrivalent HPV vaccine be used as a therapeutic agent in women with CIN? A randomized trial / M. Karimi-Zarchi, L. Allahqoli, A. Nehmati [et al.] // BMC Public Health. – 2020. – Vol. 20, N 1. – P. 274.
72. Cancer Council Australia Cervical Cancer Screening Guidelines Working Party. National Cervical Screening Program: Guidelines for the management of screen-detected abnormalities, screening in specific populations and investigation of abnormal vaginal bleeding [electronic source]. URL:

https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Cervical_cancer/Screening (Дата обращения 27 апреля 2020).

73. Carter, J.R. HPV infection and cervical disease: a review / J.R. Carter, Z. Ding, B.R. Rose // Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. – 2011. – Vol. 51, N 2. – P. 103-108.
74. Cervical Cancer, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / W.J. Koh, N.R. Abu-Rustum, S. Bean [et al.] // J. Natl. Compr. Canc. Netw. – 2019. – Vol. 17, N 1. – P. 64-84.
75. Cervical cytokines and clearance of incident human papillomavirus infection: Hawaii HPV cohort study / M.E. Scott, Y.B. Shvetsov, P.J. Thompson [et al.]. // Int. J. Cancer. – 2013. – Vol. 133, N 5. – P. 1187-1196.
76. Cervical intraepithelial neoplasia III: long-term follow-up after cold-knife conization with involved margins / O. Reich, M. Lahousen, H. Pickel [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2002. – Vol. 99, N 2. – P. 193-196.
77. Cervical intraepithelial neoplasia III: long-term outcome after cold-knife conization with clear margins / O. Reich, H. Pickel, M. Lahousen [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2001. – Vol. 97, N 3. – P. 428-430.
78. Cervical intraepithelial neoplasia: screening and management / A. Mitra, M. Tzafetas, D. Lyons [et al.] // Br. J. Hosp. Med. (Lond.). – 2016. – Vol. 77, N 8. – P. C118-C123.
79. Cervical Precancer Treatment in Low- and Middle-Income Countries: A Technology Overview / M. Maza, C.M. Schocken, K.L. Bergman [et al.] // J. Glob. Oncol. – 2016. – Vol. 3, N 4. – P. 400-408.
80. Cervical screening: programme and colposcopy management [electronic source]. URL: https://www.gov.uk/government/publications/cervical-screening-programme-and-colposcopy-management (Дата обращения 27 апреля 2020).
81. Clinical outcomes of cases with cervical dysplasia absent in cold knife conization specimens / E. Baser, E. Ozgu, S. Erkilinc [et al.] // Asian. Pac. J. Cancer. Prev. – 2014. – Vol. 14, N 11. – P. 6693-6696.

82. Comparative efficacy and complication rates after local treatment for cervical intraepithelial neoplasia and stage 1a1 cervical cancer: protocol for a systematic review and network meta-analysis from the CIRCLE Group / A. Athanasiou, A.A. Veroniki, O. Efthimiou [et al.] // BMJ Open. – 2019. – Vol. 9, N 8. – P. e028008.
83. Completeness of excision and follow up cytology in patients treated with loop excision biopsy / A.M. Zaitoun, G. McKee, M.J. Coppen [et al.] // J. Clin. Pathol. – 2000. – Vol. 53, N 3. – P. 191-196.
84. Compliance after loop electrosurgical excision procedure or cold knife cone biopsy / D.L. Greenspan, M. Faubion, D.V. Coonrod [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 110, N 3. – P. 675-680.
85. Comprehensive Cervical Cancer Control: A Guide to Essential Practice. 2nd edition. – Geneva: World Health Organization; 2014. – 393 p.
86. Conization Using an Electrosurgical Knife for Cervical Intraepithelial Neoplasia and Microinvasive Carcinoma / L. Xiang, J. Li, W. Yang [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, N 7. – P. e0131790.
87. Conservative treatment of cervical intraepithelial neoplasia using a cold-knife section technique / C. Mazouni, G. Porcu, O. Haddad [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2005. – Vol. 121, N 1. – P. 86-93.
88. Cost effectiveness of human papillomavirus test of cure after treatment for cervical intraepithelial neoplasia in England: economic analysis from NHS Sentinel Sites Study / R. Legood, M. Smith, J.B. Lew [et al.] // BMJ. – 2012. – Vol. 345. – P. e7086.
89. Diagnostic accuracy of colposcopy with dynamic spectral imaging for cytology-negative/high-risk HPV positive (failed test of cure) after large loop excision of the transformation zone (LLETZ) of the cervix: Results of the DySIS colposcopy 1 study / C. Founta, E. Papagiannakis, N. Ratnavelu [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2018. – Vol. 97, N 1. – P. e9560.

90. Diagnostic and therapeutic laser conization for cervical intraepithelial neoplasia / M. Ueda, K. Ueki, M. Kanemura [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2006. – Vol. 101, N 1. – P. 143-146.

91. Does HPV-status 6-12 months after treatment of high grade dysplasia in the uterine cervix predict long term recurrence? / B. Strander, W. Ryd, K.L. Wallin [et al.] // Eur. J. Cancer. – 2007. – Vol. 43, N 12. – P. 1849-1855.

92. Does LLETZ excision margin status predict residual disease in women who have undergone post-treatment cervical cytology and high-risk human papillomavirus testing? / J.E. Palmer, S. Ravenscroft, K. Ellis [et al.] // Cytopathology. – 2016. – Vol. 27, N 3. – P. 210-217.

93. Early human papillomavirus testing predicts residual/recurrent disease after LEEP / A. Ryu, K. Nam, J. Kwak [et al.] // J. Gynecol. Oncol. – 2012. – Vol. 23, N 4. – P. 217-225.

94. Economic Value of Lost Productivity Attributable to Human Papillomavirus Cancer Mortality in the United States / M. Priyadarshini, V.S. Prabhu, S.J. Snedecor [et al.] // Front. Public. Health. – 2021. – Vol. 8. – P. 624092.

95. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial / A. Hildesheim, R. Herrero, S. Wacholder [et al.] // JAMA. – 2007. – Vol. 298, N 7. – P. 743-753.

96. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data / E.A. Joura, S.M. Garland, J. Paavonen [et al.] // BMJ. – 2012. – Vol. 344. – P. e1401.

97. Efficacy of HPV Vaccination in Women Receiving LEEP for Cervical Dysplasia: A Single Institution's Experience / M. Petrillo, M. Dessole, E. Tinacci [et al.] // Vaccines (Basel). – 2020. – Vol. 8, N 1. – P. 45.

98. ESGO Survey on Current Practice in the Management of Cervical Cancer / L. Dostalek, E. Åvall-Lundqvist, C.L. Creutzberg [et al.] // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2018. – Vol. 28, N 6. – P. 1226-1231.

99. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis / M. Arbyn, E. Weiderpass, L. Bruni [et al.] // Lancet. Glob. Health. – 2020. – Vol. 8, N 2. – P. e191-e203.

100. European consensus statement on essential colposcopy / C.W.E. Redman, V. Kesic, M.E. Cruickshank [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2021. – Vol. 256. – P. 57-62.

101. Evaluation of cervical conization as a definitive treatment for microinvasive cervical carcinoma and cervical intraepithelial neoplasia grade 3 / N. Takeda, T. Suzuki, M. Suzuki [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2012. – Vol. 285, N 2. – P. 453-457.

102. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer / M. Arbyn, G. Ronco, A. Anttila [et al.] // Vaccine. – 2012. – Vol. 30, Suppl. 5. – P. F88-99.

103. Five-year risk of recurrence after treatment of CIN 2, CIN 3, or AIS: performance of HPV and Pap cotesting in posttreatment management / H.A. Katki, M. Schiffman, P.E. Castle [et al.] // J Low Genit Tract Dis. – 2013. – Vol. 17, N 5, Suppl. 1. – P. S78-84.

104. Follow up after LLETZ: could schedules be modified according to risk of recurrence? / G. Flannelly, B. Bolger, H. Fawzi [et al.] // BJOG. – 2001. – Vol. 108, N 10. – P. 1025-1030.

105. Follow-up after LLETZ: a study of 682 cases of CIN 2-CIN 3 in a single institution / A. Lubrano, N. Medina, V. Benito [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2012. – Vol. 161, N 1. – P. 71-74.

106. Follow-up of screening patients conservatively treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 2-3 / P. Cristiani, M. De Nuzzo, S. Costa [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2007. – Vol. 133, N 2. – P. 227-231.

107. Follow-up strategies after treatment (large loop excision of the transformation zone (LLETZ)) for cervical intraepithelial neoplasia (CIN): Impact of human

papillomavirus (HPV) test / E. van der Heijden, A.D. Lopes, A. Bryant [et al.] // Cochrane. Database. Syst. Rev. – 2015. – Vol. 1. – P. CD010757.

108. Frazer, I.H. Interaction of human papillomaviruses with the host immune system: a well evolved relationship / I.H. Frazer // Virology. – 2009. – Vol. 384, N 21. – P. 410-414.

109. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis / C. de Martel, D. Georges, F. Bray [et al.] // Lancet. Glob. Health. – 2020. – Vol. 8, N 2. – P. e180-e190.

110. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis / M. Plummer, C. de Martel, J. Vignat [et al.] // Lancet. Glob. Health. – 2016. – Vol. 4, N 9. – P. e609-e616.

111. Grześ, B. Minimally invasive surgery with the complementing immunotherapy in the treatment of intraepithelial neoplasia of cervix in women of child-bearing age. / B. Grześ, J. Heimrath, M. Ciszek // Onkologia Polska. – 2011. – Vol. 14. – P. 125-130.

112. Histological recurrence and depth of loop treatment of the cervix in women of reproductive age: incomplete excision versus adverse pregnancy outcome / C. Ang, A. Mukhopadhyay, C. Burnley [et al.] // BJOG. – 2011. – Vol. 118, N 6. – P. 685-692.

113. HPV testing in the context of post-treatment follow up (test of cure) / K. Cuschieri, R. Bhatia, M. Cruickshank [et al.] // J. Clin. Virol. – 2016. – Vol. 76, Suppl. 1. – P. S56-S61.

114. HPV vaccination and cancer prevention / A. Athanasiou, S. Bowden, M. Paraskevaidi [et al.] // Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2020. – Vol. 65. – P. 109-124.

115. HPV Vaccination as Adjuvant to Conization in Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Study under Real-Life Conditions / M. Del Pino, C. Martí, I. Torras [et al.] // Vaccines (Basel). – 2020. – Vol. 8, N 2. – P. 245.

116. HPV vaccine cross-protection: Highlights on additional clinical benefit / R. De Vincenzo, C. Ricci, C. Conte, G. Scambia // Gynecol. Oncol. – 2013. – Vol. 130, N 3. – P. 642-651.

117. HPV16 persistent infection and recurrent disease after LEEP / M.T. Bruno, N. Cassaro, S. Garofalo, S. Boemi // Virol. J. – 2019. – Vol. 16, N 1. – P. 148.

118. Human papillomavirus among women with atypical squamous cells of undetermined significance in southern Brazil / S. Paesi, L. Correa, M.C. Tregnago [et al.] // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2015. – Vol. 128, N 1. – P. 23-26.

119. 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 / D. Egli-Gany, A. Spaar Zographos, J. Diebold [et al.] // BMC Cancer. – 2019. – Vol. 19, N 1. – P. 111.

120. Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer: Epidemiology, Screening, and Vaccination-Review of Current Perspectives / C.K. Chan, G. Aimagambetova, T. Ukybassova [et al.] // J. Oncol. – 2019. – Vol. 2019. – P. 3257939.

121. Human Papillomavirus Same Genotype Persistence and Risk of Cervical Intraepithelial Neoplasia2+ Recurrence / A.D. Iacobone, D. Radice, M.T. Sandri [et al.] // Cancers (Basel). – 2021. – Vol. 13, N 15. – P. 3664.

122. Human papillomavirus vaccine against cervical cancer: Opportunity and challenge / R. Wang, W. Pan, L. Jin [et al.] // Cancer. Lett. – 2020. – Vol. 471. – P. 88-102.

123. Hurtado-Roca, Y. Efficacy and safety of cryotherapy, cold cone or thermocoagulation compared to LEEP as a therapy for cervical intraepithelial neoplasia: Systematic review / Y. Hurtado-Roca, N. Becerra-Chauca, M. Malca // Rev. Saúde. Pública. – 2020. – Vol. 54. – P. 27.

124. Impact of human papillomavirus (HPV) 16 and 18 vaccination on prevalent infections and rates of cervical lesions after excisional treatment / A. Hildesheim, P.

Gonzalez, A.R. Kreimer [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2016. – Vol. 215, N 2. – P. 212.e1-212.e15.

125. Impact of the human papillomavirus vaccination on patients who underwent conization for high-grade cervical intraepithelial neoplasia / P. Ortega-Quinonero, M. Remezal-Solano, M.C. Carazo-Díaz [et al.] // Eur. J. Gynaecol. Oncol. – 2019. Vol. 40, N 3. – P. 402-407.

126. Importance of human papillomavirus (HPV) screening in the follow-up after CIN2-3 treatment / D. Riethmuller, C. Gabelle, R. Ramanah [et al.] // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris). – 2008. – Vol. 37, N 4. – P. 329-337.

127. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia as a predictor of the risk of recurrent disease-a 16-year follow-up study / S. Alder, D. Megyessi, K. Sundström [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2020. – Vol. 222, N 2. – P. 172.e1-172.e12.

128. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis / M. Arbyn, C.W.E. Redman, F. Verdoodt [et al.] // Lancet. Oncol. – 2017. – Vol. 18, N 12. – P. 1665-1679.

129. Indication of prophylactic vaccines as a tool for secondary prevention in HPV-linked disease / A. Pieralli, C. Bianchi, N. Auzzi [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2018. – Vol. 298, N 6. – P. 1205-1210.

130. Influence of a loop electrosurgical excision procedure (LEEP) on levels of cytokines in cervical secretions / A.F. Saftlas, C.N. Spracklen, K.K. Ryckman [et al.] // J. Reprod. Immunol. – 2015. – Vol. 109. – P. 74-83.

131. Kang, W.D. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? / W.D. Kang, H.S. Choi, S.M. Kim // Gynecol. Oncol. – 2013. – Vol. 130, N 2. – P. 264-268.

132. Khan, M.J. Treatment of cervical precancers: back to basics / M.J. Khan, K.K. Smith-McCune // Obstet. Gynecol. – 2014. – Vol. 123, N 6. – P. 1339-1343.

133. Kituncharoen, S. Comparison of Unsatisfactory Rates and Detection of Abnormal Cervical Cytology Between Conventional Papanicolaou Smear and Liquid-Based Cytology (Sure Path®) / S. Kituncharoen, P. Tantbirojn, S. Niruthisard // Asian. Pac. J. Cancer. Prev. – 2015. – Vol. 16, N 18. – P. 8491-8494.

134. Kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnytinten solumuutokset [electronic source]. URL: https://www.kaypahoito.fi/hoi50049#K1 (Дата обращения 27 апреля 2020).

135. Laser CO2 conization in postmenopausal age: risk of cervical stenosis and unsatisfactory follow-up / C. Penna, M. Fambrini, M.G. Fallani [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2005. – Vol. 96, N 3. – P. 771-775.

136. Long term outcomes of laser conization for high grade cervical intraepithelial neoplasia in Thai women / W. Wongtiraporn, S. Laiwejpithaya, S. Sangkarat [et al.] // Asian. Pac. J. Cancer. Prev. – 2014. – Vol. 15, N 18. – P. 7757-7761.

137. Long-term adherence to follow-up after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: nationwide population-based study / S.S. Barken, E. Lynge, E.S. Andersen, M. Rebolj // Acta. Obstet. Gynecol. Scand. – 2013. – Vol. 92, N 7. – P. 852-857.

138. Long-term compliance with follow-up after treatment for cervical intra-epithelial neoplasia / W.P. Soutter, B. Moss, K. Perryman [et al.] // Acta. Obstet. Gynecol. Scand. – 2012. – Vol. 91, N 9. – P. 1103-1108.

139. Long-term follow-up of the risk for cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse in HPV-negative women after conization / C.F. Gosvig, L.D. Huusom, K.K. Andersen [et al.] // Int. J. Cancer. – 2015. – Vol. 137, N 12. – P. 2927-2933.

140. Long-term predictors of residual or recurrent cervical intraepithelial neoplasia 2-3 after treatment with a large loop excision of the transformation zone: a retrospective study / M.E. Fernández-Montolí, S. Tous, G. Medina [et al.] // BJOG. – 2020. – Vol. 127, N 3. – P. 377-387.

141. Long-term risk of recurrent cervical human papillomavirus infection and precancer and cancer following excisional treatment / A.R. Kreimer, M. Schiffman, R. Herrero [et al.] // Int. J. Cancer. – 2012. – Vol. 131, N 1. – P. 211-218.

142. Loop Electrosurgical Excision Procedure Instead of Cold-Knife Conization for Cervical Intraepithelial Neoplasia in Women With Unsatisfactory Colposcopic Examinations: A Systematic Review and Meta-Analysis / S.A. El-Nashar, S.A. Shazly, M.R. Hopkins [et al.] // J. Low. Genit. Tract. Dis. – 2017. – Vol. 21, N 2. – P. 129-136.

143. Loop Electrosurgical Excision Procedure versus Cryotherapy in the Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / P. D'Alessandro, B. Arduino, M. Borgo [et al.] // Gynecol. Minim. Invasive. Ther. – 2018. – Vol. 7, N 4. – P. 145-151.

144. Low recurrence rate of high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful excision and routine colposcopy during follow-up / E. Lili, K. Chatzistamatiou, A. Kalpaktsidou-Vakiani [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2018. – Vol. 97, N 4. – P. e9719.

145. Management of cervical premalignant lesions / P. Basu, K. Taghavi, S.Y. Hu [et al.] // Curr. Probl. Cancer. – 2018. – Vol. 42, N 2. – P. 129-136.

146. Maver, P.J. Progress in prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccination in 2016: A literature review / P.J. Maver, M. Poljak // Vaccine. – 2018. – Vol. 36, N 36. – P. 5416-5423.

147. Meta-analysis of the efficacy of cold coagulation as a treatment method for cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review / L. Dolman, C. Sauvaget, R. Muwonge, R. Sankaranarayanan // BJOG. – 2014. – Vol. 121, N 8. – P. 929-942.

148. Milojkovic, M. Residual and recurrent lesions after conization for cervical intraepithelial neoplasia grade 3 / M. Milojkovic // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2002. – Vol. 76, N 1. – P. 49-53.

149. Morrell, S. A whole-population profile of HPV testing as a test of cure for high-grade cervical dysplasia in NSW, Australia / S. Morrell, L. Qian // J Med Screen. – 2014. – Vol. 21, N 3. – P. 151-162.

150. Okunade, K.S. Human papillomavirus and cervical cancer / K.S. Okunade // J. Obstet. Gynaecol. – 2020. – Vol. 40, N 5. – P. 602-608.

151. Outcomes of carbon dioxide laser conization for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia grade III / P. Stamatopoulos, M. Kasapis, G. Koliopoulos, E. Paraskevaidis // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. – 2001. – Vol. 28, N 4. – P. 243-245.

152. Outcomes of Laser Conization for Cervical Intraepithelial Neoplasia 2-3 and Microinvasive Cervical Cancer / S. Kanayama, E. Nakagawa, S. Ueno [et al.] // World. J. Oncol. – 2014. – Vol. 5, N 2. – P. 62-67.

153. Patterns of persistent HPV infection after treatment for cervical intraepithelial neoplasia (CIN): A systematic review / S.R. Hoffman, T. Le, A. Lockhart [et al.] // Int. J. Cancer. – 2017. – Vol. 141, N 1. – P. 8-23.

154. Peak neutralizing and cross-neutralizing antibody levels to human papillomavirus types 6/16/18/31/33/45/52/58 induced by bivalent and quadrivalent HPV vaccines / F.C. Mariz, N. Bender, D. Anantharaman [et al.] // NPJ Vaccines. – 2020. – Vol. 5, N 1. – P. 14.

155. Persistent HPV-16 infection leads to recurrence of high-grade cervical intraepithelial neoplasia / J.M. Byun, D.H. Jeong, Y.N. Kim [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2018. – Vol. 97, N 51. – P. e13606.

156. Perspectives in HPV Secondary Screening and Personalized Therapy Basing on Our Understanding of HPV-Related Carcinogenesis Pathways / A. Celewicz, M. Celewicz, M. Michalczyk, R. Rzepka // Mediators. Inflamm. – 2020. – Vol. 2020. – P. 2607594.

157. Positive Surgical Margin, HPV Persistence, and Expression of Both TPX2 and PD-L1 Are Associated with Persistence/Recurrence of Cervical Intraepithelial Neoplasia after Cervical Conization / H. Zhang, T. Zhang, Z. You, Y. Zhang // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, N 12. – P. e0142868.

158. Posttreatment assessment of women at risk of developing high-grade cervical disease: proposal for new guidelines based on data from the Netherlands / M.H. Uijterwaal, M. Kocken, J. Berkhof [et al.]. // J. Low. Genit. Tract. Dis. – 2014. – Vol. 18, N 4. – P. 338-343.

159. Posttreatment human papillomavirus testing for residual or recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia: a pooled analysis / M. Onuki, K. Matsumoto, M. Sakurai [et al.] // J. Gynecol. Oncol. – 2016. – Vol. 27, N 1. – P. e3.

160. Pre- and post-conization high-risk HPV testing predicts residual/recurrent disease in patients treated for CIN 2-3 / I. Alonso, A. Torné, L.M. Puig-Tintoré [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2006. – Vol. 103, N 2. – P. 631-636.

161. Predicting residual disease after excision of cervical dysplasia / N. Johnson, M. Khalili, L. Hirschowitz [et al.] // BJOG. – 2003. – Vol. 110, N 10. – P. 952-955.

162. Predictors of Absent High-grade Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) in Loop Electrosurgical Excision Procedure Specimens of Patients with Colposcopic Directed Biopsy-Confirmed High-Grade CIN / Y. Poomtavorn, C. Tanprasertkul, A. Sammor [et al.] // Asian. Pac. J. Cancer. Prev. – 2019. – Vol. 203, N 3. – P. 849-854.

163. Predictors of recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia after cervical conization / Y. Ge, Y. Liu, Y. Cheng, Y. Liu // Medicine (Baltimore). – 2021. – Vol. 100, N 27. – P. e26359.

164. Pregnancy Outcomes after Treatment for Cervical Cancer Precursor Lesions: An Observational Study / S. Weinmann, A. Naleway, G. Swamy [et al.] // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, N 1. – P. e0165276.

165. Primary human papillomavirus DNA screening for cervical cancer prevention: Can the screening interval be safely extended? / M.A. Vink, J.A. Bogaards, C.J. Meijer, J. Berkhof // Int. J. Cancer. – 2015. – Vol. 137, N 2. – P. 420-427.

166. Prior human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccination prevents recurrent high grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: Post-hoc analysis from a randomized controlled trial / S.M. Garland, J. Paavonen, U. Jaisamrarn [et al.] // Int. J. Cancer. – 2016. – Vol. 139, N 12. – P. 2812-2826.

167. Prophylactic HPV vaccination after conization: A systematic review and meta-analysis / M. Jentschke, J. Kampers, J. Becker [et al.] // Vaccine. – 2020. – Vol. 38, N 41. – P. 6402-6409.

168. Prophylactic human papillomavirus vaccination to prevent recurrence of cervical intraepithelial neoplasia: a meta-analysis / H.C. Bartels, J. Postle, A.C. Rogers, D. Brennan // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2020. – Vol. 30, N 6. – P. 777-782.

169. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors / M. Arbyn, L. Xu, C. Simoens, P.P. Martin-Hirsch // Cochrane. Database. Syst. Rev. – 2018. – Vol. 5, N 5. – P. CD009069.

170. Reagan, J.W. Dysplasia: a basic reaction to injury in the uterine cervix / J.W. Reagan, S.F. Patten Jr. // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 1962. – Vol. 97. – P. 662-682.

171. Recurrence of cervical intraepithelial lesions after thermo-coagulation in HIV-positive and HIV-negative Nigerian women / E.A. Oga, J.P. Brown, C. Brown [et al.] // BMC Womens Health. – 2016. – Vol. 16. – P. 25.

172. Regionala cancercentrum i samverkan [electronic source]. URL: https://www.cancercentrum.se/500.html?aspxerrorpath=/samverkan/vara-uppdrag/prevention-och-tidig-upptackt/gynekologisk-cellprovskontroll/vardprogram/gallande-vardprogram/17.-uppfoljning-efter-dysplasibehandling/ (Дата обращения 27 апреля 2020).

173. Resection margins in conization as prognostic marker for relapse in high-grade dysplasia of the uterine cervix in northern Norway: a retrospective long-term follow-up material / A. Ørbo, T. Arnesen, M. Arnes, B. Straume // Gynecol. Oncol. – 2004. – Vol. 93, N 2. – P. 479-483.

174. Richart, R.M. Cervical intraepithelial neoplasia / R.M. Richart // Pathol. Annu. – 1973. – Vol. 8. – P. 301-328.

175. Risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse after conization in relation to HPV vaccination status / F.L. Sand, S.K. Kjaer, K. Frederiksen, C. Dehlendorff // Int. J. Cancer. – 2020. – Vol. 147, N 3. – P. 641-647.

176. Risk of persistent or recurrent cervical neoplasia in patients with 'pure' adenocarcinoma-in-situ (AIS) or mixed AIS and high-grade cervical squamous neoplasia (cervical intra-epithelial neoplasia grades 2 and 3 (CIN 2/3)): a population-

based study / E. Codde, A. Munro, C. Stewart [et al.] // BJOG. – 2018. – Vol. 125, N 1. – P. 74-79.

177. Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study / M. Kocken, T.J. Helmerhorst, J. Berkhof [et al.] // Lancet. Oncol. – 2011. – Vol. 12, N 5. – P. 441-450.

178. Routine follow-up intervals in patients with high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) and free excision margins can safely be increased in the first two years after Large Loop Excision of the Transformation Zone (LLETZ) / J.J. Eijsink, G.H. de Bock, J.L. Kuiper [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2009. – Vol. 113, N 3. – P. 348-351.

179. Sankaranarayanan, R. HPV vaccination: The most pragmatic cervical cancer primary prevention strategy / R. Sankaranarayanan // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2015. – Vol. 131, Suppl. 1. – P. 131:S33-35.

180. Screening for livmoderhalskræft – anbefalinger [electronic source]. URL: http://www.sst.dk/-/media/B1211EAFEDFB47C5822E883205F99B79.ashx (Дата обращения 27 апреля 2020).

181. Siegel, R.L. Cancer statistics, 2020 / R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal // CA Cancer. J. Clin. – 2020. – Vol. 70, N 1. – P. 7-30.

182. Significance of human papillomavirus genotyping with high-grade cervical intraepithelial neoplasia treated by a loop electrosurgical excision procedure / W.D. Kang, M.J. Oh, S.M. Kim [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 203, N 1. – P. 72.e1-6.

183. Skinner, E.N. High-grade squamous intraepithelial lesions: abbreviating posttreatment surveillance / E.N. Skinner, P.A. Gehrig, L. Van Le // Obstet. Gynecol. – 2004. – Vol. 103, N 3. – P. 488-492.

184. Small lesion size measured by colposcopy may predict absence of cervical intraepithelial neoplasia in a large loop excision of the transformation zone specimen / M. Munmany, L. Marimon, M. Cardona [et al.] // BJOG. – 2017. – Vol. 124, N 3. – P. 495-502.

185. Söderlund-Strand, A. Human papillomavirus type-specific persistence and recurrence after treatment for cervical dysplasia / A. Söderlund-Strand, L. Kjellberg, J. Dillner // J. Med. Virol. – 2014. – Vol. 86, N 4. – P. 634-641.

186. Soutter, P. Radical surgery or radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer / P. Soutter // Lancet. – 1997. – Vol. 350, N 9077. – P. 532.

187. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2 / A. Ghelardi, F. Parazzini, F. Martella [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2018. – Vol. 151, N 2. – P. 229-234.

188. Squamous intraepithelial lesions (SIL: LSIL, HSIL, ASCUS, ASC-H, LSIL-H) of Uterine Cervix and Bethesda System / A. Alrajjal, V. Pansare, M.S.R. Choudhury [et al.] // Cytojournal. – 2021. – Vol. 18. – P. 16.

189. Stumbar, S.E. Cervical Cancer and Its Precursors: A Preventative Approach to Screening, Diagnosis, and Management / S.E. Stumbar, M. Stevens, Z. Feld // Prim. Care. – 2019. – Vol. 46, N 1. – P. 117-134.

190. Systematic reviews and meta-analyses of benefits and harms of cryotherapy, LEEP, and cold knife conization to treat cervical intraepithelial neoplasia / N. Santesso, R.A. Mustafa, W. Wiercioch [et al.] // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2016. – Vol. 132, N 3. – P. 266-271.

191. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology / D. Solomon, D. Davey, R. Kurman [et al.] // JAMA. – 2002. – Vol. 287, N 16. – P. 2114-2119.

192. The effects of different instruments and suture methods of conization for cervical lesions / X. Wang, L. Li, Y. Bi [et al.] // Sci. Rep. – 2019. – Vol. 9, N 1. – P. 19114.

193. The human papillomavirus Test of Cure: A lesson on compliance with the NHMRC guidelines on screening to prevent cervical cancer / A. Munro, K. Spilsbury, Y. Leung [et al.] // Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. – 2015. – Vol. 55, N 2. – P. 185-190.

194. The incidence of human papillomavirus infection following treatment for cervical neoplasia: a systematic review / A.F. Rositch, H.M. Soeters, T.N. Offutt-Powell [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2014. – Vol. 132, N 3. – P. 767-779.

195. The risk of cervical cancer after cervical intraepithelial neoplasia grade 3: A population-based cohort study with 80,442 women / D.L. Loopik, J. IntHout, R.M.F. Ebisch. [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2020. – Vol. 157, N 1. – P. 195-201.

196. Tjalma, W. HPV negative cervical cancers and primary HPV screening / W. Tjalma // Facts. Views. Vis. Obgyn. – 2018. – Vol. 10, N 2. – P. 107-113.

197. Value of endocervical margin and high-risk human papillomavirus status after conization for high-grade cervical intraepithelial neoplasia, adenocarcinoma in situ, and microinvasive carcinoma of the uterine cervix / T.W. Kong, J.H. Son, S.J. Chang [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2014. – Vol. 135, N 3. – P. 468-473.

198. Veileder i gynekologisk onkologi (2015) [electronic source]. URL: https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-gynekologisk-forening/veiledere/veileder-i-gynekologisk-onkologi-2015/ (Дата обращения 27 апреля 2020).

199. Velentzis, L.S. Recurrent disease after treatment for cervical pre-cancer: determining whether prophylactic HPV vaccination could play a role in prevention of secondary lesions / L.S. Velentzis, J.M.L. Brotherton, K. Canfell // Climacteric. – 2019. – Vol. 22, N 6. – P. 596-602.

200. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition. – Geneva: World Health Organization; 2021. – 115 p.

201. WHO Guidelines for Screening and Treatment of Precancerous Lesions for Cervical Cancer Prevention. – Geneva: World Health Organization; 2013. – 40 p.

202. World Health Organization Guidelines for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2-3 and screen-and-treat strategies to prevent cervical cancer / N. Santesso, R.A. Mustafa, H.J. Schünemann [et al.] // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2016. – Vol. 132, N 3. – P. 252-258.