

КОРРЕЛЯЦИОННАЯ ЗАВИСИМОСТЬ МЕЖДУ ВПЧ-ИНФЕКЦИЕЙ И РЕЦИДИВОМ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ ПОСЛЕ КОНИЗАЦИИ ШЕЙКИ МАТКИ

**М. В. Киселева, К. В. Радуль, М. Н. Лунькова,
Е. В. Литвиакова, А. П. Шинкаркина, А. В. Мурзаева**

Медицинский радиологический научный центр имени А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск

Цель исследования. Оптимизация тактики ведения пациенток с ВПЧ-ассоциированными поражениями шейки матки для снижения частоты рецидивов после хирургического лечения.

Материалы и методы. В исследовании оценивались отдаленные результаты лечения 109 пациенток, перенесших петлевую конизацию шейки матки по поводу рецидива цервикальной интрапитицельной неоплазии (CIN).

Результаты. Среди 109 пациенток с рецидивом CIN подавляющее большинство (78,9 %) имели CIN 3. У 50 % пациенток выявлена высокая вирусная нагрузка. 43,3 % — очень высокая вирусная нагрузка. Только у 6,7 % отмечена низкая вирусная нагрузка. Высокая вирусная нагрузка (>5 Ig копий/ 10^5 клеток) ассоциирована с ранними рецидивами. Положительный хирургический край резекции является дополнительным фактором раннего рецидивирования.

Заключение. Высокая и очень высокая вирусная нагрузка выявляется у 93,3 % пациенток с рецидивом. Уровень вирусной нагрузки и статус края резекции являются значимыми прогностическими факторами сроков рецидивирования. Наиболее агрессивное течение с ранними рецидивами характерно для пациенток с вирусной нагрузкой >5 Ig копий/ 10^5 клеток.

Ключевые слова: рак шейки матки, вирус папилломы человека (ВПЧ), цервикальная интрапитицельная неоплазия (CIN), конизация, рецидив

CORRELATION BETWEEN HPV-INFECTION AND RECURRENCE OF CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIAS AFTER CERVICAL CONIZATION

**M. V. Kiseleva, K. V. Radul, M. N. Lunkova,
E. V. Litviakova, A. P. Shinkarkina, A. V. Murzayeva**

Medical Radiological Research Center named after A. F. Tsyba — a Branch of Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Radiology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Obninsk, Russia

Objective of the study: Optimization of management of patients with HPV-associated cervical lesions to reduce the rate of recurrence after surgical treatment.

Materials and Methods: The study evaluated the long-term outcomes of the treatment of 109 patients who had undergone conization of the cervix by the loop electrosurgical excision procedure (LEEP) for recurrence of cervical intraepithelial neoplasia (CIN).

Results: Among 109 patients with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) relapse the vast majority (78,9 %) had CIN 3. High viral load was detected in 50 % of patients, very high viral load — in 43,3 %. Only 6,7 % of patients had low viral load. High viral load (> 5 lg copies/ 10^5 cells) is associated with early relapses. Positive surgical resection margin is an additional prediction factor of early recurrence.

Conclusion: High and very high viral loads were identified in 93,3 % of patients with relapses. The level of viral load and surgical resection margin status are significant prognostic factors of recurrence timing. The most aggressive course with early recurrence is observed in patients with a viral load of > 5 lg copies/ 10^5 cells.

Keywords: cervical cancer, human papillomavirus (HPV), cervical intraepithelial neoplasia (CIN), conization, recurrence

Введение

Согласно статистике за последние несколько лет, злокачественные новообразования (ЗНО) шейки матки занимают высокое 5-е место в списке онкологических заболеваний у женщин. В 2023 году зарегистрировано 16 356 случаев ЗНО шейки матки, что на 5,5 % больше, чем в 2013 году. По сравнению с другими ЗНО женской половой сферы рак шейки матки чаще всего диагностируют у женщин в возрасте 45–49 лет. В 2023 году показатель заболеваемости составил 38,46 на 100 тысяч человек [1].

В 2023 году от ЗНО шейки матки умерло 5711 женщин. В России рак шейки матки занимает 10-е место среди причин онкологической смертности у женщин (4,9 %) [1]. В современной онкологии значительное внимание уделяется вирусной природе онкогенеза, особенно роли вируса папилломы человека (ВПЧ). Наиболее онкогенными типами ВПЧ считаются 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 16 и 18. ВПЧ-инфекция поражает многослойный плоский эпителий, что обуславливает широкий спектр органов-мишеней, включая кожу, слизистые оболочки наружных половых органов, уретру, влагалище, шейку матки, перианальную область и анальный канал [2].

Инфицирование ВПЧ онкогенных генотипов является ключевым фактором в развитии рака шейки матки (РШМ) [3, 4]. Исследования, проведенные в России, показывают, что у большинства пациенток с ВПЧ-ассоциированным РШМ выявляются 16-й и/или 18-й типы ВПЧ [5]. К факторам, повышающим вероятность развития патологии шейки матки, относятся раннее начало сексуальной активности, частая смена половых партнёров, отказ от использования барьерных методов контрацепции, курение и ослабленный иммунитет. Также обсуждается влияние других инфекций, передающихся половым путём [6, 7].

Диагностика ВПЧ-инфекции основывается на раннем обнаружении предраковых изменений, например, цервикальных интраэпителиальных неоплазий. С этой целью используются цитологический, кольпоскопический, гистологический методы, а также метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), позволяющие выявить инфицирование и провести генотипирование ВПЧ.

Местное лечение ВПЧ-ассоциированного предракового состояния шейки матки (CIN II–III), включающее хирургическое удаление поражённых тканей и противовирусную терапию, направленную на подавление ВПЧ-инфекции, может снизить риск повторного возникновения заболевания [8]. Однако, согласно имеющимся данным, частота рецидивов цервикальных интраэпителиальных неоплазий после проведенного лечения остается высокой. Вероятность остаточных поражений или повторного развития заболевания колеблется от 5 до 23 %, что может потребовать повторного лечения сразу после обнаружения изменений [9–11]. Эффективность местного лечения CIN II–III, согласно различным исследованиям, варьируется от 45 до 97 %, а частота рецидивирования достигает 30–50 % [12]. Около 80–90 % остаточных поражений обнаруживаются в первые два года после проведения эксцизионных процедур [13]. Рекомендовано динамическое наблюдение при LSIL с использованием цитологического исследования шейки матки 1 раз в 6 месяцев в течение 18–24 месяцев для раннего выявления рецидива заболевания. После хирургического лечения HSIL проводится цитологическое исследование микропрепарата шейки матки и ВПЧ-тестирование. Первый ко-тест (цитологическое исследование и ВПЧ-тестирование) целесообразно выполнить через три месяца после хирургического лечения, затем каждые 6 месяцев в течение двух лет, затем ежегодно в течение 20 лет [2]. Риск рецидива цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) после проведенной конизации варьируется в зависимости от времени, прошедшего после операции.

Сроки возникновения рецидива CIN после конизации по данным, которые основаны на многочисленных научных исследованиях, метаанализах и клинических рекомендациях международных гинекологических и онкологических сообществ [14–15]:

1. Наибольший риск (первые 6–12 месяцев): в этот период наиболее высока вероятность обнаружения персистенции заболевания — когда патологические клетки не полностью удалены во время операции. Это может быть связано с поражением края резекции. До половины всех случаев рецидива выявляются именно в первый год.

2. Пик выявления рецидивов (1–2 годы): на это время приходится основное число истинных рецидивов, вызванных персистирующей инфекцией вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого риска. В течение первых двух лет после процедуры диагностируется до 70–80 % всех рецидивов.

3. Снижение риска (3–5 годы): вероятность рецидива в этот период существенно уменьшается, но не исчезает полностью. Как правило, совокупный риск достигает постоянного низкого уровня к третьему году наблюдения, хотя единичные случаи заболевания высокой степени злокачественности (CIN 2+) все же возможны.

4. Отдаленный период (после 5 лет): риск рецидива становится минимальным, но сохраняется на протяжении всей жизни. Зафиксированы случаи развития CIN и инвазивного рака шейки матки даже через 10 и более лет после конизации, что подтверждает необходимость пожизненного регулярного скрининга.

Факторами риска рецидива CIN после конизации шейки матки являются [13, 16–23]:

- 1) возраст старше 50 лет;
- 2) позитивный край резекции;
- 3) персистирующая ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР) инфекция после применения локальных методов лечения через 6–12 мес;
- 4) носительство ВПЧ;
- 5) реинфекция (новое инфицирование ВПЧ);
- 6) тип зоны трансформации;
- 7) курение.

Противовирусная терапия ВПЧ-инфекции: против и за (по данным литературных источников)

При ВПЧ-ассоциированных заболеваниях, как и в случаях с рядом хронических вирусных инфекций, могут развиваться иммунодефицитные состояния, обусловленные недостаточностью звеньев иммунной системы [24–25]. Именно такое состояние обуславливает возможность реинфекции и исход длительной персистенции ВПЧ. В противовирусной терапии при-

меняются иммуномодулирующие препараты как в монотерапии, так и в сочетании с деструктивными методами. Применяют интерфероны и их индукторы, синтетические иммуномодуляторы, иммуноглобулины (интерфероны, имихимод, инозин пранобекс (Изопринозин)). В Европейском руководстве по лечению дерматологических болезней Изопринозин рекомендован для терапии остроконечных кондилом и бородавок. В Российском протоколе он так же включен в рекомендации ведения больных с инфекциями, передаваемыми половым путем. Согласно инструкции по применению: при рецидивирующей ВПЧ-инфекции Изопринозин назначают по 3 г/сут (2 таблетки 3 р./сут) как дополнение к местной терапии или деструктивным методам в течение 14–28 дней, далее с 3-кратным повторением указанного курса с интервалом в 1 месяц [26–28].

Показания и противопоказания противовирусной терапии ВПЧ-инфекции. Противовирусная терапия рекомендована пациенткам с заболеваниями, вызванными ВПЧ: остроконечные кондиломы, папилломавирусная инфекция (ПВИ) вульвы, вагины и шейки матки (в составе комплексной терапии). Противопоказаниями служат повышенная чувствительность к компонентам препарата, подагра, мочекаменная болезнь, аритмии, хроническая почечная недостаточность, детский возраст до трех лет (масса тела до 15–20 кг) [29].

Современные подходы к профилактике

1. Вакцинация:
 - защищает от наиболее опасных типов вируса;
 - рекомендуется проводить до начала половой жизни;
 - эффективна даже при наличии инфекции.
2. Регулярный скрининг:
 - цитологическое исследование;
 - тест на ВПЧ для женщин старше 30 лет;
 - профилактические осмотры.

Важно понимать, что на сегодняшний день не существует специфического лечения, которое гарантированно избавляет от ВПЧ. Основной акцент делается на профилактику и своевременное выявление осложнений.

Материалы исследования

В исследование были включены 109 пациенток, которым выполнена конизация шейки матки по поводу рецидива цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN), лечившиеся в МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» с 2022 по 2025 год. Был собран анамнез жизни и настоящего заболевания, оценены сопутствующие факторы, а именно курение, раннее начало половой жизни, хронические заболевания репродуктивной системы и выявленный полимеразной цепной реакцией ВПЧ-инфекция. Проанализированы предыдущие результаты лечения. 16 (14,5 %) пациенток обратились после выявления положительного края резекции, хирургическое лечение которых выполнено по месту жительства. 28 (25,8 %) пациенток обратились с рецидивом через шесть месяцев после хирургического лечения. У 65 (59,6 %) больных рецидив обнаружен более чем через год после проведенного лечения. Выполнена повторная конизация шейки матки.

Из 109 больных: 68 инфицированных пациенток, что составило 62,3 %. С поражением шейки матки без ВПЧ-инфекции 41 пациентка (37,7 %). По нашей статистике, при определении ВПЧ ВКР наиболее часто встречались ВПЧ 16-го типа (70,5 %), 18-го типа (11,7 %) и 33-го типа (17,8 %), что сопоставимо с мировыми данными, согласно которым самый высокий риск возникновения HSIL, в том числе рецидивных форм после хирургического лечения, ассоциирован в основном с ВПЧ 16-го и 18-го типов [1]. Также результаты выявили пациенток с одновременным наличием двух или более подтипов ВПЧ у пациентов с поражением шейки матки, они составили 22 % (15 пациенток) от общего числа инфицированных.

Таблица 1

Степени тяжести выявляемых цервикальных интраэпителиальных неоплазий

Тяжесть дисплазии по классификации R. M. Richart (1968)	Количество пациенток
CIN 1	3 (2,7 %)
CIN 2	10 (9,1 %)
CIN 3	96 (88,2 %)

Исследование показало, что чаще всего ВПЧ-инфекция обнаруживалась у пациенток молодого возраста (средний возраст 38 лет), что несколько ниже данных по России за 2023 г. [1]. В таблице 1 представлена статистика тяжести дисплазии шейки матки по классификации R. M. Richart у пациенток, участвующих в исследовании до операции. Выявлены 3 (2,7 %) пациентки с CIN 1, 10 (9,1 %) с CIN 2 и 96 (88,2 %) CIN 3.

Методы лечения

Операции выполнены методом электрохирургической конизации с помощью аппарата KLS Martin Maxium ME402. В основе этого метода лежит нагревание и последующее разрушение тканей под воздействием тока высокой частоты, который проходит через тело человека и достигает максимального нагревания в точке прикосновения наконечником аппарата. Шейку матки обнаруживают в зеркалах и фиксируют пулевыми щипцами. Для выявления границ патологического очага используют кольпоскопию с пробой Шиллера. Аппарат настраивают на режим резки, электрод «парус» вводят внутрь цервикального канала. Шейку рассекают по ходу электрода. Затем единым движением врачают электрод вокруг оси на 360°. Вырезанный патологический участок ткани удаляют, операционное поле по всей поверхности прижигают шаровидным электродом. В местах кровотечения производят глубокую коагуляцию сосудов. После прижигания внутренней поверхности вновь сформированного канала шейки матки рану обрабатывают 5 %-м раствором перманганата калия и устанавливают тампон. Общая продолжительность процедуры составляет 20–30 минут.

Всем больным до и после конизации выполняли расширенную кольпоскопию, цитологическое исследование мазков с экто- и эндоцервекса и ВПЧ-тестирование методами полимеразной цепной реакции для типирования вируса. Показанием для конизации являются обнаружение высокой степени внутриэпителиального поражения (HSIL) в цитологических мазках при позитивном ВПЧ-статусе или выявление CIN II–III в материале биопсии, взятой из аномальной зоны трансформации. Хирургический этап дополнялся изучением краев резекции материала,

полученного из цервикального канала на морфологию и ВПЧ-инфекцию.

Тестирование на ВПЧ-инфекцию проводилось с использованием набора реагентов «HPV Квант-21». Количественное определение ДНК вируса папилломы человека низкого (6, 11, 44 типов) и высокого (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82 типов) канцерогенного риска рассчитывалось, как количество ДНК данного типа вируса в образце, нормированное на количество клеток человека в исследуемом образце. По умолчанию нормирование производилось на 10^5 клеток. При интерпретации результатов учитывались только клинически значимые концентрации вируса: более 10^3 копий ДНК ВПЧ на 10^5 клеток человека. Для образцов с меньшей концентрацией ДНК ВПЧ результат указывался как отрицательный. Учёт и интерпретация результатов ПЦР осуществлялись автоматически с помощью программного обеспечения, поставляемого с детектирующим амплификатором.

Интерпретация результатов:

- количество ДНК ВПЧ не определяется — риск развития цервикальных интраэпителиальных неоплазий минимален;
- концентрация вируса менее $Lg < 3$ копий ДНК ВПЧ на 10^5 клеток — клинически незначи-

мое количество, то есть минимальной риск развития неоплазии;

- концентрация вируса более $Lg 3-5$ копий ДНК ВПЧ на 10^5 клеток — клинически значимое количество, высокий риск развития неоплазии и рака шейки матки;
- более $Lg > 5$ копий ДНК ВПЧ на 10^5 при установленном факте инфицирования — усиленная вирусная нагрузка, повышенный риск возникновения тяжелой неоплазии и рака шейки матки.

Пример результата

Обнаружена ДНК папилломавируса ВКР: тип 16 в количестве 4,3 Lg копий ДНК ВПЧ на 10^5 клеток, что соответствует клинически значимому количеству и риску развития неоплазий.

Цель исследования

Сравнение отдаленных результатов хирургического лечения пациенток с поражением шейки матки для оптимизации лечебно-диагностической тактики при ВПЧ-ассоциированном поражении шейки матки и предотвращении рецидива заболевания. Проведена оценка результатов хирургического этапа лечения, а также пациенткам рекомендована антивирусная терапия ВПЧ-инфекции после конизации шейки матки с последующим контролем.

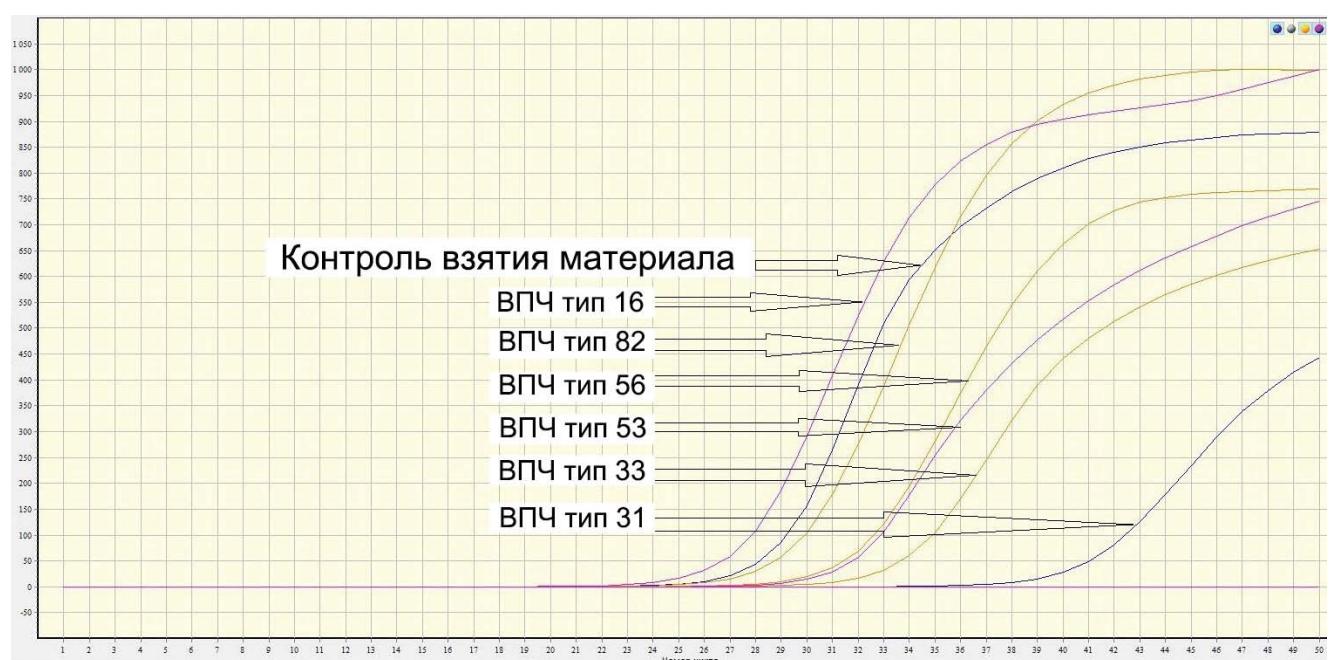


Рис. 1. «График амплификации ДНК, полученной из материала цервикального канала шейки матки»

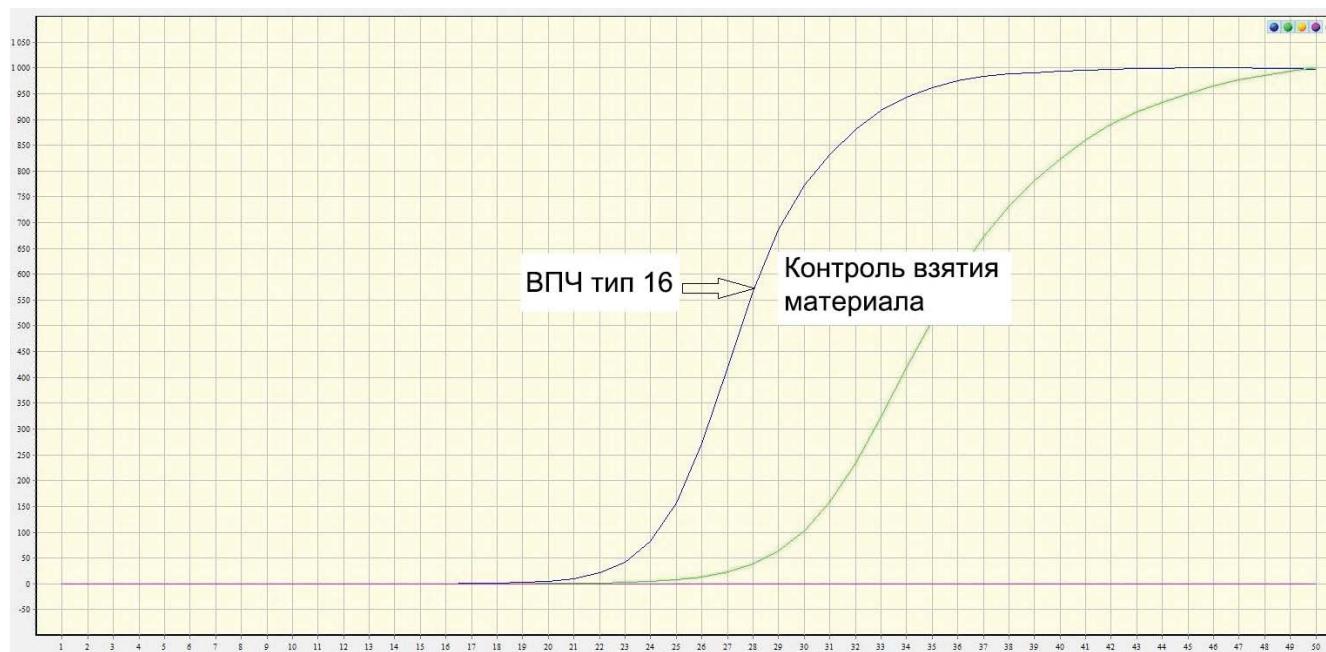


Рис. 2. «График амплификации ДНК, полученный в ходе ПЦР в режиме реального времени, с выявленной ДНК ВПЧ тип 16»

Результаты

После обследования всем пациенткам проведена петлевая конизация рецидива шейки матки с определением краев резекции, взятие материала из цервикального канала на морфологическое исследование, определение ВПЧ-статуса. Интерпретация результатов ПЦР осуществлялась автоматически с помощью программного обеспечения, поставляемого с детектирующим амплификатором. Далее пациентки находились под динамическим контролем и повторным обследование через три месяца. В таблице 2 указаны результаты морфологического исследования конизированного участка шейки матки. Согласно полученным данным, CIN 3 составля-

ет 78,9 % от общего числа исследуемых больных.

Пациенткам рекомендованы повторная кольпоскопия и оценка ВПЧ-статуса. При оценке статуса через три и шесть месяцев после предложенного лечения, а именно конизации шейки матки и противовирусной терапии, выявлено, что 55 пациенток продолжают являться носителями инфекции. У 7 отрицателен ПЦР-тест после комплексного лечения. По нашим данным, у 50 % пациентов из группы рецидива выявлена концентрация вируса Lg 3–5 копий ДНК ВПЧ на 10^5 клеток, у 43,3 % более $Lg > 5$ копий ДНК ВПЧ на 10^5 и только у 6,7 % концентрация вируса менее $Lg < 3$ копий ДНК ВПЧ на 10^5 клеток. В таблице 3 показана корреляционная зависимость концентрации вируса ВПЧ и срок рецидива с указанием количества выявленных пациентов. Из таблицы можно сделать выводы, что чаще всего длительно персистирующая ВПЧ-инфекция приводит к рецидиву дисплазии через 12–24 месяца. А концентрация $Lg > 5$ копий ДНК ВПЧ на 10^5 (высокая вирусная нагрузка) способствует раннему возникновению рецидива после проведенного лечения. Также ранние рецидивы связаны с положительным хирургическим краем.

Таблица 2

Степени тяжести выявляемых цервикальных интраэпителиальных неоплазий после выполнения морфологического исследования

Тяжесть дисплазии по классификации R. M. Richart (1968)	Количество пациенток
CIN 1	12 (11 %)
CIN 2	11 (10,1 %)
CIN 3	86 (78,9 %)

**Корреляция клинически значимой концентрации вируса ВПЧ
и сроков возникновения цервикальных интраэпителиальных неоплазий**

Вирусная концентрация	Срок рецидива		
	3 мес	6 мес	12–24 мес
Lg 3–5 копий ДНК ВПЧ на 105 клеток	7 (6,4 %)	12 (11 %)	51 (46,7 %)
Lg > 5 копий ДНК ВПЧ на 105	9 (8,2 %)	16 (14,6 %)	14 (12,8 %)

Обсуждение

Ключевым выводом нашей работы является подтверждение прямой связи между длительной персистенцией ВПЧ высокого онкогенного риска и развитием рецидивов CIN после петлевой электроэксцизии. Полученные данные демонстрируют, что, несмотря на успешное хирургическое удаление очага дисплазии (у 78,9 % пациенток диагностирована CIN 3), элиминация вируса происходит далеко не всегда. Через 3–6 месяцев после лечения 55 пациенток (50,5 % от общей выборки) оставались ВПЧ-позитивными, что указывает на продолжающуюся инфекцию как на основной предиктор рецидива.

Особого внимания заслуживает анализ вирусной нагрузки. Наши результаты убедительно показывают, что не просто наличие ВПЧ, а именно высокая вирусная нагрузка (Lg > 5 копий ДНК ВПЧ на 10^5 клеток) является критическим фактором, определяющим как частоту, так и время развития рецидива. У 43,3 % пациенток с рецидивом зафиксирована именно такая высокая концентрация вируса. Как видно из таблицы 3, эта группа продемонстрировала наибольшую частоту ранних рецидивов (в течение первых 6 месяцев: 8,2 % в 3 месяца и 14,6 % в 6 месяцев), что согласуется с данными о более агрессивном потенциале ВПЧ-инфекции при высокой вирусной нагрузке [4, 5]. Напротив, низкая вирусная нагрузка (Lg < 3) ассоциирована с более поздним возникновением рецидивов (46,7 % случаев в сроки 12–24 месяца), что подчеркивает важность количественного, а не только качественного определения ДНК ВПЧ для стратификации риска и индивидуализации сроков наблюдения.

Сравнение с данными других исследований

Наши данные о доминировании CIN 3 (78,9 %) в структуре рецидивов согласуются с данными медицинской литературы, согласно

которым именно тяжелые дисплазии наиболее склонны к повторному развитию, часто вследствие наличия позитивного края резекции или мультифокального характера поражения [1, 3].

Выявленная корреляция между высокой вирусной нагрузкой ВПЧ-16 и ранними рецидивами также находит подтверждение в работах других авторов. Метаанализы показывают, что предоперационная вирусная нагрузка является независимым прогностическим фактором постоперационного течения заболевания [2, 6]. Это объясняется тем, что высокая концентрация вируса отражает активную viral replication и интеграцию в геном клетки хозяина, что значительно повышает онкологический риск.

Результаты нашего исследования подчеркивают несколько критически важных моментов в ведении пациенток после хирургического лечения CIN.

Недостаточность

только хирургического метода

Лечение должно быть направлено не только на удаление морфологического субстрата (дисплазии), но и на эрадикацию вируса. Низкая эффективность элиминации ВПЧ в нашем исследовании (только у 7 пациенток тест стал отрицательным) указывает на необходимость разработки и применения адьювантной противовирусной терапии в группах высокого риска.

Выводы

Полученные данные подтверждают прямую корреляцию ВПЧ-инфекции и поражения шейки матки. Наличие ВПЧ высокого риска имеет прогностическое значение для развития рецидива цервикальных интраэпителиальных неоплазий после хирургического лечения, что подчеркивает важность динамического мониторинга с помощью ВПЧ-тестирования в ходе

Опухоли шейки матки

диспансерного наблюдения. Риск развития поражений шейки матки наиболее высок у пациенток с ВПЧ 16-го типа с клинически значимой концентрацией ДНК вируса. У этой группы пациенток наблюдаются рецидивы в первые два года после хирургического лечения, что связано с длительно персистирующей ВПЧ-инфекцией. Эффективной стратегией ведения таких пациенток является комбинированный местный подход с проведением регулярного мониторинга,

включающего цитологическое исследование и ВПЧ-тестирование (ко-тест). Такой подход позволяет диагностировать рецидив на ранней, до-клинической стадии. По полученным результатам можно сделать вывод, что наблюдать таких пациенток необходимо длительно и, согласно клиническим рекомендациям, первый ко-тест рекомендуется выполнить через 3 месяца после хирургического лечения, затем каждые 6 месяцев в течение двух лет и далее ежегодно [2].

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 г. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. — М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 2024. — 262 с.
2. Клинические рекомендации РФ 2024 (Россия) / Категории МКБ: Злокачественное новообразование шейки матки (C53), Карцинома in situ шейки матки (D06).
3. Kjaer S. K., Frederiksen K., Munk C., Iftner T. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(19):1478–88.
4. Rodríguez A. C., Schiffman M., Herrero R. et al. Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(5):315–24.
5. Rogovskaya S. I. Human papillomavirus prevalence and type-distribution, cervical cancer screening practices and current status of vaccination implementation in Russian Federation, the Western Countries of the former Soviet Union, Caucasus Region and Central Asia. *Vaccine* 2013;31:H46–58.
6. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2007;120(4):885–91
7. Dugué P. A., Reboul M., Garred P., Lynge E. Immunosuppression and risk of cervical cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013;13(1):29–42.
8. Леваков С. А., Шешукова Н. А., Дабагян Л. С. Распространенность и факторы риска цервикальных интраэпителиальных неоплазий // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2017. — № 16(5). — С. 94–100 / S. A. Levakov, N. A. Sheshukova, L. S. Dabagyan. Prevalence and risk factors of cervical intra-epithelial neoplasias. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2017;16(5):94–100. DOI: 10.20953/1726-1678-2017-5-94–100 (In Russian).
9. Краснопольский В. И., Зароченцева Н. В., Белая Ю. М., Джиджихия Л. К. Предраковые и злокачественные заболевания, ассоциированные с вирусом папилломы человека. Анализ статистики в Московской области за последнее десятилетие // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2019. — № 18(6). С. 113–8. / V. I. Krasnopol'skiy, N. V. Zarochentseva, Yu. M. Belya, L. K. Dzhidzhikhija. Precancerous and malignant conditions associated with human papillomavirus. Analysis of statistics in the Moscow region over the past decade. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2019; 18(6):113–8. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-6-113–118 (In Russian).
10. Arbyn M., Redman C. W. E., Verdoort F., et al. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2017;18(12):1665–79. DOI: 10.1016/S14702045(17)30700-3.
11. Hoffman S. R., Le T., Lockhart A., et al. Patterns of persistent HPV infection after treatment for cervical intraepithelial neoplasia (CIN): A systematic review. *Int J Cancer*. 2017;141(1):8–23. DOI: 10.1002/ijc.30623
12. Kalliala I., Athanasiou A., Veroniki A. A., et al. Incidence and mortality from cervical cancer and other malignancies after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Ann Oncol.* 2020;31(2):213–227. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.11.004>
13. Zielinski G. D., Bais A. G., Helmerhorst T. J., et al. HPV testing and monitoring of women after treatment of CIN 3: review of the literature and meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv.* 2004 Jul;59(7):543–53. DOI: 10.1097/00006254200407000-00024
14. Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study. The Lancet Oncology, том 12, выпуск 5, стр. 441–450

15. Рекомендации Американского общества кольпоскопии и патологии шейки матки (ASCCP, апрель 2020).
16. Kreimer A. R., Guido R. S., Solomon D., et al. Human papillomavirus testing following loop electrosurgical excision procedure identifies women at risk for posttreatment cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006 May;15(5):908–14. DOI: 10.1158/1055–9965.EPI-05–0845
17. Ryu A., Nam K., Kwak J., et al. Early human papillomavirus testing predicts residual/recurrent disease after LEEP. *J Gynecol Oncol.* 2012 Oct;23(4):217–25. DOI: 10.3802/jgo.2012.23.4.217
18. Wu J., Jia Y., Luo M., Duan Z. Analysis of Residual/Recurrent Disease and Its Risk Factors after Loop Electrosurgical Excision Procedure for High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Gynecol Obstet Inves.* 2016;81(4):296–301. DOI: 10.1159/000437423
19. Fernández-Montolí M. E., Tous S., Medina G., et al. 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. *BJOG.* 2020;127(3):377–87. DOI: 10.1111/1471-0528.15996
20. Palmer J. E., Ravenscroft S., Ellis K., et al. Does LLETZ excision margin status predict residual disease in women who have undergone post-treatment cervical cytology and high-risk human papillomavirus testing? *Cytopathology.* 2016;27(3):210–7. DOI: 10.1111/cyt.12260
21. Poomtavorn Y., Tanprasertkul C., Sammor A., et al. 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. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2019;20(3):849–54.
22. Zhang H., Zhang T., You Z., Zhang Y. 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. *PLoS One.* 2015;10(12):e0142868. DOI: 10.1371/journal.pone.0142868
23. Chen L. M., Liu L., Tao X., et al. Analysis of recurrence and its influencing factors in patients with cervical HSIL within 24 months after LEEP. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2019;54(8):534–40. DOI: 10.3760/cma.j.issn. 0529–567x.2019.08.006
24. Долгушина В. Ф., Ахматова А. Н., Телешева Л. Ф., Абрамовских О. С. Персистенция папилломавирусной инфекции у женщин с хроническим цервицитом // Уральский медицинский журнал. — 2010. — № 3 (68). — С. 91–4.
25. Мальцева Л. Н., Фаррахова Л. Н., Кучеров В. А. [и др.]. Генитальные кондиломы у женщин: факты и противоречия // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2012. — № 2. — С. 78–80.
26. Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. CDC. reports 2006–2008. MMWR 2006, 55; RR-11: 62–7; <http://www.cdc.gov/std>
27. Абелевич М. М., Иванова Е. Л., Лукушкина Е. Ф. Этиопатогенетическая терапия инозином пранобексом у детей с осложненным течением аллергических заболеваний // Фарматека. — 2008. — № 1. — С. 71–76.
28. Макаров И. О., Шеманаева Т. В., Шешукова Н. А. Опыт применения препарата Изопринозин в лечении патологии шейки матки воспалительной этиологии // Consilium Medicum. — 2011. — № 13 (6). — С. 32–35 / I. O. Makarov, T. V. Shemanaeva, N. A. Sheshukova. Opyt primeneniia preparata Izoprinozin v lechenii patologii sheiki matki vospalitel'noi etiologii. Consilium Medicum. 2011; 13 (6). [in Russian]
29. Кисина В. И., Воробьев П. А. Протоколы ведения больных. Инфекции, передаваемые половым путем. — М.: Нью-диамед, 2011.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Киселева Марина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ИПК ФМБА Минздрава РФ, врач акушер-гинеколог, онколог, радиолог, радиотерапевт, заведующая отделением онко-гинекологии и опухолей молочной железы № 2 МРНЦ имени А. Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 249031, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10, e-mail: kismarvic@mail.ru

Kiseleva Marina V, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology at the IPK FMBA of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obstetrician-Gynecologist, Oncologist, Radiologist, Radiotherapist, Head of the Department of Oncogynecology and Breast Tumors No. 2 at the A. F. Tsyba Medical Radiological Research Center — a branch of the National Medical Research Center for Radiology of the Ministry of Health of Russia, 10, Marshal Zhukov Street. Obninsk, Kaluga Region 249031 Russian Federation, e-mail: kismarvic@mail.ru

Радуль Кристина Владимировна, ординатор второго года обучения онкогинекологии и опухолей молочной железы № 2 МРНЦ имени А. Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 249031, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10, e-mail: kristinawonderful@inbox.ru

Опухоли шейки матки

Radul Kristina V., second-year resident in oncogynecology and breast tumors at the A. F. Tsyba Medical Radiological Research Center — a branch of the National Medical Research Center for Radiology of the Ministry of Health of Russia, 10, Marshal Zhukov Street, Obninsk, Kaluga Region, 249031, Russian Federation, e-mail: kristinawonderful@inbox.ru

Лунькова Мария Николаевна, врач-онколог, врач акушер-гинеколог отделения онкогинекологии и опухолей молочной железы № 2 МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 249031, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10, e-mail: m.evtyukhina2010@yandex.ru

Lunkova Maria N., Oncologist, Obstetrician-Gynecologist at the Department of Oncogynecology and Breast Tumors No. 2 of the A. F. Tsyba Medical Radiological Research Center — a branch of the National Medical Research Center for Radiology of the Ministry of Health of Russia, 10, Marshal Zhukov Street. Obninsk, Kaluga Region 249031 Russian Federation, e-mail: m.evtyukhina2010@yandex.ru

Литвякова Елена Викторовна, врач-онколог отделения онкогинекологии и опухолей молочной железы № 2 МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 249031, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10, e-mail: el.lit95@mail.ru

Lytyyakova Elena V., Oncologist at the Department of Gynecologic Oncology and Breast Tumors No. 2, A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of Russia. 249031, Russian Federation, Kaluga Region, Obninsk, Zhukova Street, 10

Шинкаркина Анна Петровна, кандидат биологических наук, заведующая отделом молекулярной генетики МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 249031, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10

Shinkarkina Anna P., Candidate of Biological Sciences, Head of the Department of Molecular Genetics at the A. F. Tsyba Medical Radiological Research Center — a branch of the National Medical Research Center for Radiology of the Ministry of Health of Russia. 10, Marshal Zhukov Street, Obninsk, Kaluga Region, 249031, Russian Federation

Мурзаева Алена Валерьевна, младший научный сотрудник отделения молекулярной генетики МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 249031, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10, e-mail: lewnmur@gmail.com

Murzayeva Alena V., Junior Research Fellow at the Department of Molecular Genetics of the A. F. Tsyba Medical Radiological Research Center — a branch of the National Medical Research Center for Radiology of the Ministry of Health of Russia, 10, Marshal Zhukov Street. Obninsk, Kaluga Region, 249031, Russian Federation, e-mail: lewnmur@gmail.com