

ОСОБЕННОСТИ ВЫПОЛНЕНИЯ БИОПСИИ ШЕЙКИ МАТКИ В ПРОЦЕССЕ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ

Л. Д. Белоцерковцева^{1,2}, Л. В. Коваленко¹, И. Г. Конарева^{1,2}, В. А. Стародумова²

¹ Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

² Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства, Сургут, Россия

Цель – провести анализ особенностей кольпоскопической картины и выполнения биопсии шейки матки в процессе прегравидарной подготовки. **Материал и методы.** Изучены публикации отечественных и зарубежных авторов в базах данных PubMed и eLibrary. Глубина поиска – 10 лет. Поиск проведен по следующим ключевым словам: атипичное поражение многослойного плоского эпителия высокой степени, петлевая эксцизия шейки матки, вирус папилломы человека, аллокин-альфа лиофилизат. Проведено обследование 44 пациенток с папилломавирусной инфекцией с аномальной кольпоскопической картиной, соответствующей легкой и тяжелой степеням поражения многослойного плоского эпителия, планирующих наступление беременности (в том числе с применением методов вспомогательных репродуктивных технологий). **Результаты.** В 33 случаях (75 %) биопсия шейки матки проводилась впервые в жизни; 11 пациенткам (25 %) ограниченная биопсия шейки матки проведена повторно, не позднее чем за 3 месяца до проведения исследования. После проведения петлевой эксцизионной биопсии шейки матки в сочетании с применением иммуномодулятора у всех пациенток выявлено поражение многослойного плоского эпителия тяжелой степени. При контрольном тестировании через 3 месяца отмечен высокий уровень элиминации вируса папилломы человека, что при отрицательном крае резекции позволило продолжить подготовку к наступлению беременности, в том числе с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (при необходимости).

Ключевые слова: атипичное поражение многослойного плоского эпителия высокой степени, петлевая эксцизия шейки матки, вирус папилломы человека, аллокин-альфа лиофилизат.

Шифр специальности: 14.01.01 Акушерство и гинекология.

Автор для переписки: Конарева Ирина Геннадьевна, e-mail: i.konareva@bk.ru

CERVICAL BIOPSY PERFORMANCE SPECIFICS DURING PRECONCEPTION CARE

L. D. Belotserkovtseva^{1,2}, L. V. Kovalenko¹, I. G. Konareva^{1,2}, V. A. Starodumova²

¹ Surgut State University, Surgut, Russia

² Surgut District Clinical Center of Maternity and Childhood health care, Surgut, Russia

The study aims to analyze the features of the colposcopic picture and performance of the cervical biopsy during preconception care. **Material and methods.** In the course of the study, the literature of domestic and foreign authors was studied from PubMed and eLibrary. The search depth is 10 years. The search was carried out using the following keywords: severe atypical lesion of stratified squamous epithelium, cervix loop excision, human papillomavirus, allokina alpha lyophilisate. In the course of the study, 44 patients, who are planning pregnancy (inter alia, assisted reproductive technologies application), with abnormal colposcopic picture corresponding mild and severe lesions of stratified squamous epithelium, have been examined. **Results.** The cervical biopsy was performed for the first time in life in 33 patients (75 %); 11 patients (25 %) previously had partial cervical biopsy, which had been performed 3 or more months before the study was carried out. Cervix loop excisional biopsy in combination with immune modulatory drugs use revealed severe lesions of stratified squamous epithelium in all patients. Control tests performed 3 months later determined a high level of human papillomavirus elimination. The above results in combination with negative resection margin allow proceeding with pregnancy planning, including assisted reproductive technologies application (if needed).

Keywords: severe atypical lesion of stratified squamous epithelium, cervix loop excision, human papillomavirus, allokina alpha lyophilisate.

Code: 14.01.01 Obstetrics and Gynaecology.

Corresponding Author: Irina G. Konareva, e-mail: i.konareva@bk.ru

ВВЕДЕНИЕ

Выявляемость рака шейки матки на уровне цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) III в Российской Федерации составляет 25,5 %, что гораздо ниже показателей стран Европы и США. Более 40 % случаев инвазивного рака шейки матки выявляется спустя 1–2 года после родов. Это означает, что возможности диагностики и лечения были упущены перед наступлением беременности [1].

В настоящее время ключ к решению вопроса снижения уровня репродуктивных потерь лежит в возможности прегравидарной подготовки с целью своевременной диагностики и лечения неопластических и предраковых состояний шейки матки [2–3]. Danielle Panelli и соавт. [4] в своем исследовании отмечают, что пациентки, перенесшие до наступления беременности петлевую эксцизию шейки матки по поводу неопластических и предраковых заболеваний, несмотря на нормальную длину цервикального канала в период беременности, составляют группу повышенного риска по невынашиванию. Однако неблагоприятных исходов беременности для матери и плода ими не отмечено.

Риск малигнизации тканей шейки матки прежде всего связан с присутствием в ткани шейки матки вирусов папилломы человека (ВПЧ). ВПЧ высокканцерогенного риска обнаруживают в 96,4–99,7 % образцов опухолевой ткани шейки матки [5–7]. Только два типа ВПЧ – 16 и 18 в совокупности – ответственны более чем за 70 % случаев рака шейки матки, в результате их персистенции инициируется канцерогенез [7–8].

При выявлении ЦИН III и рака шейки матки наибольшей чувствительностью диагностики обладает ДНК с определением ВПЧ высокого канцерогенного риска, а в случае комбинации с проведением кольпоскопии чувствительность достигает 100 % [9].

Патоморфологический метод исследования является «золотым стандартом» диагностики предрака и рака шейки матки. Патоморфологический метод исследования дает возможность получения информации не только о клеточном составе и структуре эпителиального пласта, но и о целостности базальной мембраны, структуре и клеточных элементах подлежащих тканей. Точность патоморфологического метода диагностики составляет 98,3 %. Выбор способа получения образца ткани зависит от степени тяжести поражения, типа зоны трансформации и возраста пациентки [10–12]. Патоморфологическое исследование завершает диагностику состояния эпителия экзо- и экзоцервикса [12–13].

Многочисленные авторы единодушны во мнении, что комбинированная иммунотерапия в сочетании с радиоволновой хирургией показана пациенткам с персистирующей ВПЧ-инфекцией, имеющим интраэпителиальные поражения низкой и высокой степени, положительный количественный тест на ВПЧ. Лечение аллокином-альфа лиофилизатом может быть эффективно в предоперационной подготовке больных ЦИН II-II или раком шейки матки 0 ст. перед процедурой эксцизии зоны трансформации или конизации и приводит к снижению вирусной нагрузки ВПЧ у большинства больных. Уменьшение вирусной нагрузки является отражением лечебного действия на продуктивную папилломавирусную инфекцию, инициирующую, сопровождающую и поддерживающую ЦИН. Применение препарата является обоснованным с целью

уменьшения вирусной нагрузки, индукции элиминации вируса у больных с папилломавирусной инфекцией и ЦИН легкой степени [2, 14].

По данным Н. А. Татаровой и соавт. [15], сочетание папилломавирусной инфекции с кольпоскопическими и/или цитологическими и морфологическими изменениями на цервиксе требует активной лечебной тактики, которая потенциально является резервом снижения репродуктивных потерь при проведении вспомогательных репродуктивных технологий.

Пациенткам с зоной трансформации (ЗТ) 3-го типа при наличии аномальной кольпоскопической картины показано проведение петлевой диагностической эксцизии. У пациенток же с ЗТ 1-го типа допустимо выполнение кольпоскопически направленной мультифокусной биопсии. При наличии в биоптате поражения многослойного плоского эпителия легкой степени (LSIL по классификации Бетесда) рекомендуется кольпоскопический и биопсийный контроль зоны трансформации, противовоспалительное лечение [3]. Однако при наличии обширных ЗТ 1-го типа и кольпоскопической картине, соответствующей LSIL, мультифокусная биопсия в 25 % дает ложноотрицательный результат. Соответственно, для получения качественной диагностики необходимо выполнить биопсию таким образом, чтобы провести патоморфологическое исследование всей зоны трансформации с фрагментом нижней трети цервикального канала высотой 0,5–0,7 см путем петлевой диагностической эксцизии шейки матки [1].

Таким образом, если при ведении пациенток с LSIL в ограниченном биоптате в пределах зоны трансформации в ходе последующего биопсийного контроля через 3–6–9 месяцев в биоптатах выявляется тяжелое поражение плоского и/или железистого эпителия шейки (HSIL/AGS), то имеет место факт запоздалой диагностики предраковых заболеваний и наступление беременности является противопоказанным до периода полного излечения.

Цель – проведение анализа способа выполнения биопсийных обследований шейки матки у пациенток с папилломавирусной инфекцией при планировании беременности, в том числе и методом вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В группу исследования включены 44 пациентки, планирующие наступление беременности, в том числе и методом ВРТ, с наличием аномальной кольпоскопической картины. Из них в 11 случаях ранее (не позднее 3 месяцев до момента нашего обследования) была выполнена первичная точечная биопсия и диагностирована ЦИН I в ограниченном биоптате.

Идентификация ВПЧ 16, 31, 33, 35, 52, 58, 67, 18, 39, 45, 59 в эндоцервикальных образцах проводилась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) по общепринятой методике.

Кольпоскопическое исследование выполнялось с помощью кольпоскопа Liesegang при 7,5*15*30-кратном увеличении стандартным методом. Интерпретация результатов кольпоскопического исследования проводилась на основании Единой Международной классификации кольпоскопических терминов, принятой на Всемирном конгрессе по кольпоскопии в 2011 г. в Рио-де-Жанейро.

В ходе проведения кольпоскопического исследования определялся объем биопсийного обследо-

вания на основании типа зоны трансформации, ее площади, характера поражения желез, степени выраженности поражения и полиморфизма кольпоскопических признаков. Забор материала проводился специальными вольфрамовыми петлями, прилагаемыми к прибору «Сургитрон». Забор образцов проводился с письменного добровольного информированного согласия пациентки под местной анестезией. После взятия биоптата ложе эксцизии осматривалось с помощью кольпоскопа, при необходимости проводился дополнительный забор материала (рис. 1). У всех пациенток после проведения диагностической петлевой эксцизии был взят материал из цервикального канала на цитологию. Выскабливание цервикального канала после взятия биоптата и направление соскоба на патоморфологическое исследование проводились при подозрении на эндоцервикальную карциному.

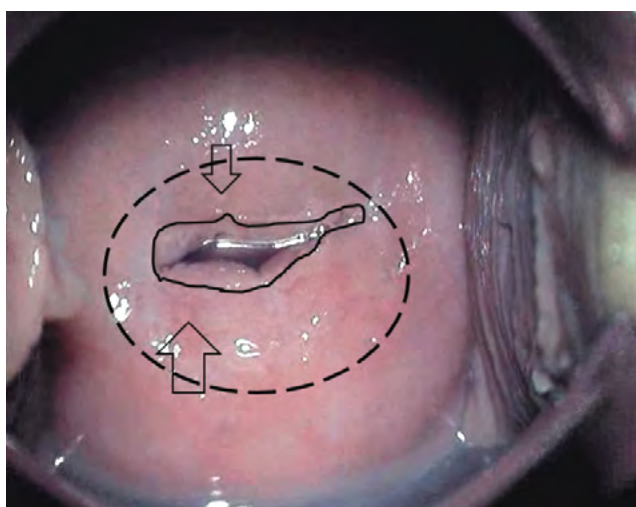


Рис. 1. Атипичная зона трансформации 1-го типа. Поражение многослойного плоского эпителия тяжелой степени – открытые протоки желез с ацетобелым ободком

Морфологическое изучение биоптатов шейки матки и соскобов цервикального канала проведено стандартным методом. Взятые для исследования фрагменты ткани шейки матки фиксировали в 10 %-м растворе нейтрального забуференного формалина, подвергали парафиновой проводке с последующей микротомией парафиновых блоков. Иммуногистохимическое исследование (ИГХИ) проводилось по стандартной методике на депарафинированных срезах с блоков тканей шейки матки с использованием антител к p16ink4a (использовали фирменный набор CINtec histology kit, Ventana Medical Systems, Inc. Roche, USA) и к Ki67 (клон MIB1, мышиное, готовое к применению, производство Dako, демаскировка в цитратном буфере pH = 6,0). При ИГХ-реакции использовался непрямой двухшаговый стрептавидин-биотиновый метод. Окраска проводилась диаминобензидином и гематоксилином. Оценку результатов окрашивания проводили с применением светового микроскопа Olympus (Япония). Для всех маркеров оценивали локализацию окрашивания в клетке (ядро, цитоплазма). Положительный гистологический статус CINtec определяется как диффузное, непрерывное окрашивание клеток базального и парабазального слоев цервикального плоского эпителия, с окрашиванием или без окрашивания промежуточ-

ных и/или поверхностных клеточных слоев любой интенсивности. Для оценки пролиферативной активности опухоли подсчитывали количество Ki67 положительных клеток на 200–300 опухолевых клеток. Индекс Ki67 определяли по формуле:

$PA = \text{число Ki67 положительных клеток} \times 100 / \text{общее количество клеток}$.

Кольпоскопическое и биопсийное обследования проводились с 6 по 10 день менструального цикла. Перед выполнением биопсии шейки матки всем пациенткам назначался аллокин-альфа лиофилизат 1 мг с последующим приготовлением и подкожным введением через 48 ч № 6 таким образом, чтобы обследование проводилось на 2-ю или 3-ю инъекцию препарата.

На проведение исследования получено согласие этического комитета Сургутского государственного университета. Исследование одобрено администрацией медицинской организации.

Статистическую обработку материала проводили с помощью программы Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Распределение всех качественных и количественных признаков было отличным от нормального. Были применены непараметрические методы оценки выявленных результатов. При описании качественных данных использовался критерий Фишера для оценки значимости различия дисперсий двух случайных выборок. Различия между группами исследования по критерию Фишера (ϕ) считали статистически значимыми при $p < 0,05$. При анализе количественных признаков данные представлены в виде Me – медиана (Q25; Q75).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациенток был сопоставим в обеих группах и составил 32,0 (25,7–42,5) года. Начало половой жизни соответствует 17,6 (14,0–21,4) года, число половых партнеров равнялось 2,6 (2,0–3,6). Регулярной половой жизнью жили все обследованные. Среднее число беременностей на одну женщину составило 1,6 (1,0–4,0), в том числе из них закончились родами 1,05 (1,0–1,05), абортми – 1,0 (1,0–2,0), внематочными беременностями – 1,1 (1,0–2,0) беременностей. Попытки применения ВРТ зафиксированы у 24 (54,5 %) обследованных. Длительность периода бесплодия на момент обращения составила в среднем 4,6 (2,0–11,5) года.

Из перенесенных ранее инфекций, передаваемых половым путем, отмечены: хламидийная инфекция – в 4,5 % (2), трихомонадная – в 9,1 % (4) случаев, кандидозная – у 25,0 % (11) обследованных, сифилис – у 2,2 % (1), микоплазменная инфекция – у 20,4 % (9), уреаплазменная – у 18,1 % (8), бактериальный вагиноз – у 20,4 % (9) женщин.

При изучении анамнеза в части перенесенных заболеваний шейки матки установлено, что у 11 (25,0 %) пациенток уже установлен диагноз ЦИН I по данным биопсийного обследования, выполненного в сроки не позднее 3 месяцев до момента настоящего обследования. В 33 (75,0 %) случаях биопсийное обследование предстояло пациенткам впервые. Таким образом, все обследованные были распределены на две группы: группа I включала пациенток, которым ранее проводилось биопсийное обследование за 3 месяца до включения в исследование, группа II состояла из пациенток, которым биопсия шейки матки выполнялась впервые в жизни.

Данные цитологического исследования в 2 случаях (4,5 %) соответствовали поражению многослойного плоского эпителия тяжелой степени (HSIL), в 1 случае (2,2 %) выявлены атипичные клетки плоского эпителия неясного значения (ASCUS), в 41 случае (93,1 %) зафиксировано отсутствие внутриклеточного поражения или злокачественности (NILM).

Все пациентки имели положительный результат ВПЧ-тестирования с высоким уровнем вирусной нагрузки.

Кольпоскопическая картина в обеих группах исследования характеризуется различной степенью атипии (табл. 1).

Таблица 1

Данные кольпоскопического обследования

	Группа I (n = 11)		Группа II (n = 33)	
	Абс.	%	Абс.	%
Тип зоны трансформации 1	5	45,4	14	42,4
Тип зоны трансформации 2	1	11,1	3	9,0
Тип зоны трансформации 3	3*	27,2	26	48,4
LSIL (Н-ПИП)	9*	81,8	15	45,5
HSIL (В-ПИП)	3	27,2	18	54,5

Примечание: * – различия между группами исследования статистически значимы при $p < 0,05$.

В обеих группах исследования присутствовали все варианты типов зоны трансформации. Для группы I характерно преимущественно наличие зоны трансформации 1-го типа (45,4 %), чем, видимо, и обусловлено взятие ограниченной биопсии. При этом HSIL зарегистрировано в 27,2 % случаев. В группе II тип зоны

трансформации 1 отмечен в 42,4 % случаев, тип зоны трансформации 3 выявлен в 48,4 % случаев (рис. 1), HSIL отмечено в 54,5 % наблюдений.

Для обеих групп характерен полиморфизм вариантов атипичного эпителия в зоне трансформации (табл. 2).

Таблица 2

Варианты кольпоскопических картин

Признаки	Группа I (n = 11)		Группа II (n = 33)	
	абс	%	абс	%
Нежный ацетобелый эпителий	11	42,3	33	50,0
Нежная мозаика	4	15,3	11	16,6
Нежная пунктация	5	19,2 *	6	9,0
Плотный ацетобелый эпителий	3	11,5	6	9,0
Ацетобелый ободок вокруг открытых желез	3	11,5	7	10,6
Поражение внутри поражения	-		1	1,5
Грубая мозаика	-		2	3,0
Всего	26	100	66	100
1 вариант атипичного эпителия в ЗТ	6	54,5	15	45,4
2 и более вариантов атипичного эпителия в ЗТ	5	45	18	54,6

Примечание: * – различия между группами исследования статистически значимы при $p < 0,05$.

Среди вариантов атипичного эпителия нежный ацетобелый эпителий встречался в обеих группах с частотой 42,3 и 50,0 % соответственно и присутствовал

в каждом случае. На наличие железистого поражения указывало наличие ацетобелого ободка вокруг открытых желез (11,5 и 10,6 %) (рис. 1). Признак «пораже-

ние внутри поражения» зарегистрирован в 1 случае (1,5 %) в группе II. В равных долях в обеих группах зарегистрировано наличие 1 варианта атипичного эпителия (54,5 и 45,4 %) и 2 и более вариантов атипичного эпителия в пределах одной зоны трансформации (45,5 и 54,6 %).

При обосновании выбора способа выполнения биопсии (а именно петлевой эксцизии) мы руководствовались следующими факторами: типом зоны трансформации, заключением цитологического исследования, выполненного ранее, многообразием вариантов атипичного эпителия в пределах одной зоны трансформации, невозможностью полностью исключить поражение эндоцервикальных крипт. С учетом сказанного взятие биоптата выполнено радиохирургической петлей на высоту 5–7 мм. По необходимости в 45 % случаев точно был выполнен дополнительный гемостаз. Края резекции осмотрены на предмет наличия поражения. Взяты образцы на цитологическое и патоморфологическое исследования. Всем пациенткам рекомендован половой покой на 6 недель, наружная гигиена.

Все результаты патоморфологического исследования соответствовали HSIL / CIN III. В 5 случаях (45,5 %) в группе I и 13 случаях (39,3 %) в группе II был отмечен отрицательный край резекции после проведенной с диагностической целью петлевой эксцизии шейки матки.

На рис. 2–3 представлены результаты патоморфологического исследования, в том числе и иммуногистохимического исследования, верифицирующие изменения на кольпограмме.

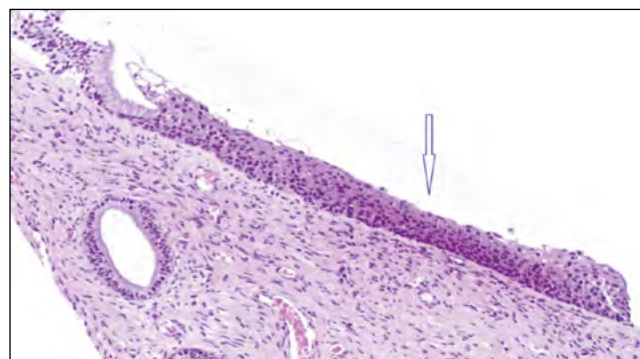


Рис. 2. Атипия эпителия у эндоцервикального края, ГЭ, х40

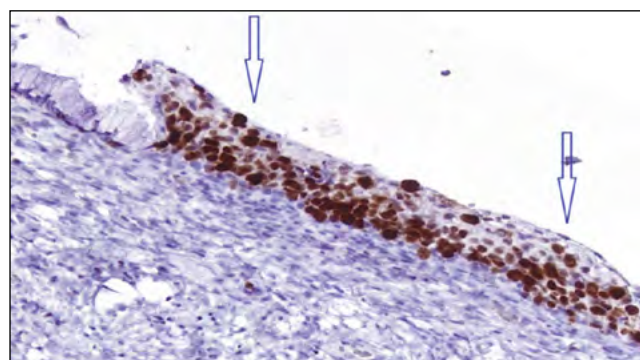


Рис. 3. Ki67 – пролиферация клеток верхних слоев эпителия

Иммуногистохимическая реакция с маркерами p16 и Ki67 свидетельствует о ярко выраженной экспрессии вышеуказанных маркеров, что соответствует

тяжелому поражению эпителиальных структур шейки матки в зоне трансформации. Несмотря на наличие зоны трансформации 1-го типа и отсутствие значительной площади поражения эктоцервикса (единичные открытые протоки желез с ободками ацетобелого эпителия), высокоатипичное поражение располагается в глубине эндоцервикальных крипт. На рис. 3–4 представлена верификация поражения с кольпограммы 1: зона трансформации 3-го типа, плотный ацетобелый эпителий, «уходящий» в цервикальный канал, атипия покровного эпителия (рис. 2) и более тяжелое поражение эндоцервикса (рис. 3), а также ярко выраженная экспрессия маркеров p16 и Ki67 (рис. 4).

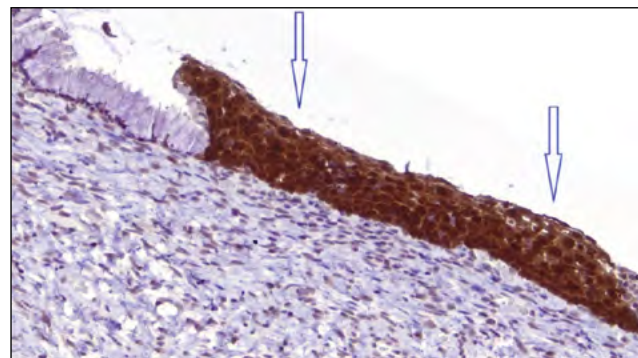


Рис. 4. p16 непрерывное окрашивание трансформированного эпителия на всю толщу пласта

В 3 случаях в группе I (11,5 %) и 6 случаях в группе II (9,0 %) цитogramмы, полученные из вышележащего участка цервикального канала, соответствовали HSIL. Все пациентки консультированы онкологом. Лица с отрицательным краем резекции продолжили наблюдение в условиях кабинета патологии шейки матки после консультации с онкологом. Пациентки с положительным краем резекции продолжили лечение в условиях онкологического отделения. Им была выполнена конизация шейки матки с последующим патоморфологическим исследованием послеоперационного материала. В 5 случаях (45,5 %) в группе I край резекции был отрицательным, послеоперационный материал соответствовал HSIL / ЦИН III. При цитологическом, кольпоскопическом, ВПЧ-тест контроле через 3–6–12 месяцев атипических изменений эпителия не зарегистрировано, ВПЧ-тест отрицательный. Пациентки продолжили подготовку к наступлению беременности. В 1 случае ВПЧ-тест через 6 месяцев – положительный, цитогамма из цервикального канала через 3 и 6 месяцев соответствует HSIL, кольпоскопия после конизации соответствует оригинальному эпителию при зоне трансформации 1-го типа. Выполнена реконизация в условиях онкологического отделения. На момент исследования дано заключение о том, что наступление беременности противопоказано в связи с высоким риском прогрессирования процесса.

В группе II в 20 случаях (60,6 %) край резекции после выполненной конизации шейки матки был отрицательным. Данные патоморфологического исследования послеоперационного материала в 8 случаях (24,2 %) соответствовали HSIL / ЦИН III, в 5 случаях – HSIL / ЦИН II (15,1 %), в 7 случаях – LSIL / ЦИН I (21,2 %). При цитологическом, кольпоскопическом, ВПЧ-тест контроле через 3–6–12 месяцев атипических изменений эпителия не зарегистрировано, ВПЧ-тест отрица-

тельный. Пациентки продолжили подготовку к наступлению беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе проведенного исследования установлено, что при наличии обширных атипичных зон трансформации 1-го типа, сочетающих несколько типов атипичного эпителия, выполнение петлевой эксцизии на высоту не менее 0,5–0,7 см с целью взятия для последующего патоморфологическо-

го исследования всей зоны трансформации является эффективным. Сочетание петлевой эксцизионной биопсии с иммуномодулирующей терапией позволяет сократить сроки оздоровления эпителия шейки матки с одновременной элиминацией ВПЧ; способствует своевременному выявлению неопластических изменений и рака шейки матки и повышает качество оказания медицинской помощи при планировании беременности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Радзинский В. Е., Ордиянц И. М., Бебнева Т. Н. Борьба с ВПЧ: многие грани единой задачи // Комплексная терапия ВПЧ-ассоциированных заболеваний: информационный бюллетень. М., 2018. 12 с.
2. Роговская С. И., Липова Е. В. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция. М.: StatusPraesensPromedia, 2016. С. 550–551.
3. Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака: клинические рекомендации (протоколы диагностики и ведения больных). М., 2017. 54 с.
4. Panelli D., Wood R., Elias K., Growdon W., Kaimal A., Feldman F., McElrath T. 406: Pregnancy after cervical conization or loop electrosurgical excision procedures: How many is too many? // American Journal of Obstetrics and Gynecology. Vol. 218, Is. 1. P. S248–S249. DOI 10.1016/j.ajog.2017.10.342.
5. Jiang Y. M., Chen C. X., Li L. Meta-analysis of cold-knife conization versus loop electrosurgical excision procedure for cervical intraepithelial neoplasia // Onco Targets Ther. 2016. Vol. 9. P. 3907–3915. DOI 10.2147/OTT.S108832.
6. Давыдов А. И., Пашков В. М., Оруджова Э. А. Лечение и профилактика патологии шейки матки, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2015. № 14 (2). С. 44–52.
7. Аляутдина О. С., Сеницына О. В. Оптимизация диагностики рака шейки матки // Рос. мед. журнал. 2015. № 21 (6). С. 25–32.
8. Короленкова Л. И., Ермилова В. Д. Зона трансформации шейки матки как объект канцерогенного действия вирусов папилломы человека при возникновении CIN и инвазивного рака – отражение в клинике // Архив патологии. 2011. № 73 (6). С. 33–37.
9. Марочко К. В. Чувствительность методов исследования в выявлении цервикальной интраэпителиальной неоплазии 3 степени и рака шейки матки // Клиническая и фундаментальная медицина. 2016. Т. 1, № 2. С. 51–54.
10. Национальное руководство по гинекологии / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского, И. Б. Манухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 989 с.
11. March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. Born too soon: the global action report on preterm birth. Eds. C. P. Howson, M. V. Kinney, J. E. Lawn. World Health Organization. Geneva, 2012.
12. Короленкова Л. И. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии и ранние формы рака шейки матки: клинико-морфологическая концепция цервикального канцерогенеза. М., 2017. 300 с.
13. Подзолкова Н. М., Созаева Л. Г., Сеницына О. В. Эксцизионные вмешательства при ВПЧ-ассоциированных

REFERENCES

1. Radzinsky V. E., Ordians I. M., Bebnova T. N. Borba s VPCCh: mnogie grani edinoi zadachi // Kompleksnaia terapiia VPCCh-assotsirovannykh zabolevanii: informatsionnyi biulleten. Moscow, 2018. 12 p. (In Russian).
2. Rogovskaya S. I., Lipova E. V. Sheika matki, vlagalishche, vulva. Fiziologiya, patologiya, kolposkopiia, esteticheskaiia korrektsiia. Moscow: StatusPraesensPromedia, 2016. P. 550–551. (In Russian).
3. Dobrokachestvennye i predrakovye zabolevaniia sheiki matki s pozitsii profilaktiki raka: klinicheskie rekomendatsii (protokoly diagnostiki i vedeniia bolnykh). Moscow, 2017. 54 p. (In Russian).
4. Panelli D., Wood R., Elias K., Growdon W., Kaimal A., Feldman F., McElrath T. 406: Pregnancy after cervical conization or loop electrosurgical excision procedures: How many is too many? // American Journal of Obstetrics and Gynecology. Vol. 218, Is. 1. P. S248–S249. DOI 10.1016/j.ajog.2017.10.342.
5. Jiang Y. M., Chen C. X., Li L. Meta-analysis of cold-knife conization versus loop electrosurgical excision procedure for cervical intraepithelial neoplasia // Onco Targets Ther. 2016. Vol. 9. P. 3907–3915. DOI 10.2147/OTT.S108832.
6. Davydov A. I., Pashkov V. M., Orudzkhova E. A. Treatment and prevention of cervical pathology associated with papillomavirus infection // Gynecology, Obstetrics and Perinatology. 2015. No. 14 (2). P. 44–52. (In Russian).
7. Alyautdina O. S., Sinitsyna O. V. Optimizatsiia diagnostiki raka sheiki matki // Ros. med. zhurnal. 2015. No. 21 (6). P. 25–32. (In Russian).
8. Korolenkova L. I., Ermilova V. D. Zona transformatsii sheiki matki kak obekt kantserogenno deistviia virusov papillomy cheloveka pri vozniknovenii CIN i invazivnogo raka – otrazhenie v klinike // Arkhiv patologii. 2011. No. 73 (6). P. 33–37. (In Russian).
9. Marochko K. V. Chuvstvitel'nost metodov issledovaniia v vyivlenii tservikalnoi intraepitelialnoi neoplazii 3 stepeni i raka sheiki matki // Klinicheskaiia i fundamentalnaia meditsina. 2016. Vol. 1, No. 2. P. 51–54. (In Russian).
10. Natsionalnoe rukovodstvo po ginekologii / Eds. G. M. Saveleva, G. T. Sukhikh, V. N. Serov, V. E. Radzinsky, I. B. Manukhin. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. 989 p. (In Russian).
11. March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. Born too soon: the global action report on preterm birth. Eds. C. P. Howson, M. V. Kinney, J. E. Lawn. World Health Organization. Geneva, 2012.
12. Korolenkova L. I. Tservikalnye intraepitelialnye neoplazii i rannie formy raka sheiki matki: kliniko-morfologicheskaiia kontsentratsiia tservikalnogo kantserogeneza. Moscow, 2017. 300 p. (In Russian).
13. Podzolkova N. M., Sozaeva L. G., Sinitsyna O. V. Excision interventions in HPV-associated diseases of the cervix: specificities of preoperative preparation and postoperative

заболеваниях шейки матки: особенности предоперационной подготовки и послеоперационного ведения больных // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2017. № 16 (1). С. 46–54.

14. Короленкова Л. И. Снижение вирусной нагрузки, определенной методом гибридного захвата, у больных тяжелыми интраэпителиальными неоплазиями шейки матки как результат эффективной предэксцизионной терапии аллокином-альфа // Акушерство и гинекология. 2012. № 4–2. С. 78–82.
15. Татарова Н. А., Пустынная Е. А., Миличенко И. В. Оптимизация ведения пациенток с инфекционно-воспалительными и диспластическими заболеваниями шейки матки перед протоколами вспомогательных репродуктивных технологий // Эффективная фармакотерапия. 2015. № 25. С. 14–23.

follow-up of patients // Gynecology, Obstetrics and Perinatology. 2017. No. 16 (1). P. 46–54. (In Russian).

14. Korolenkova L. I. Effective preexcision allokine-alpha therapy-induced reduction in the viral load determined by the hybrid capture assay in patients with severe cervical intraepithelial neoplasias // Obstetrics and Gynecology. 2012. No. 4–2. P. 78–82. (In Russian).
15. Tatarova N. A., Pustynnaya E. A., Milichenko I. V. Optimizing Maintenance of Patients with Infectious and Inflammatory as well as Dysplastic Cervical Diseases before Applying Protocols of Assisted Reproductive Technologies // Effektivnaia farmakoterapiia. 2015. No. 25. P. 14–23. (In Russian).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Белоцерковцева Лариса Дмитриевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства, Сургут, Россия.

ORCID: 0000-0001-6995-4863.

Scopus ID: 37007307200.

Author ID: 679524.

SPIN: 2555-8470.

E-mail: ag_kpc@admsurgut.ru

Коваленко Людмила Васильевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патофизиологии и общей патологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

ORCID: 0000-0002-0918-7129.

Scopus ID: 7103412682.

Author ID: 120971.

SPIN: 7543-8016.

E-mail: lvkhome@yandex.ru

Конарева Ирина Геннадьевна – ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства, Сургут, Россия.

ORCID: 0000-0002-6829-1946.

E-mail: i.konareva@bk.ru

Стародумова Валентина Анатольевна – аспирант кафедры патофизиологии и общей патологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства, Сургут, Россия.

ORCID: 0000-0001-8362-0608.

E-mail: starodumovav@list.ru

ABOUT THE AUTHORS

Larisa D. Belotserkovtseva – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Medical Institute, Surgut State University; Surgut District Clinical Center of Maternity and Childhood health care, Surgut, Russia.

ORCID: 0000-0001-6995-4863.

Scopus ID: 37007307200.

Author ID: 679524.

SPIN: 2555-8470.

E-mail: ag_kpc@admsurgut.ru

Lyudmila V. Kovalenko – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Pathophysiology and General Pathology, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

ORCID: 0000-0002-0918-7129.

Scopus ID: 7103412682.

AuthorID: 120971.

SPIN: 7543-8016.

E-mail: lvkhome@yandex.ru.

Irina G. Konareva – Assistant Professor, Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Medical Institute, Surgut State University; Surgut District Clinical Center of Maternity and Childhood health care, Surgut, Russia.

ORCID: 0000-0002-6829-1946.

E-mail: i.konareva@bk.ru

Valentina A. Starodumova – Postgraduate, Department of Pathophysiology and General Pathology, Medical Institute, Surgut State University; Surgut District Clinical Center of Maternity and Childhood health care, Surgut, Russia.

ORCID: 0000-0001-8362-0608.

E-mail: starodumovav@list.ru