



# Влияние терапии цервикальных неоплазий на иммунологические и апоптотические показатели

О.П. Виноградова<sup>1</sup>, О.И. Артёмова<sup>2</sup> ✉, О.В. Епифанова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Пенза

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»; Россия, г. Пенза

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценка факторов иммунного ответа при терапии цервикальных неоплазий легкой степени тяжести на фоне вируса папилломы человека у пациенток фертильного возраста.

**Дизайн:** проспективное исследование.

**Материалы и методы.** В рамках исследования было проведено обследование 210 пациенток фертильного возраста. Среди них было 150 пациенток с вирусом папилломы человека (ВПЧ) и цервикальной интраэпителиальной неоплазией, установленной по результатам гистологического исследования. Контрольную группу составили условно-здоровые женщины без вирусной нагрузки. Пациенткам проводили ПАП-тест, расширенную кольпоскопию, определение типа ВПЧ и вирусной нагрузки. Пациенткам с подозрением на патологию цервикальной зоны проводили мультифокусную биопсию шейки матки. При анализе изменения зоны цервикса оценивали уровни интерферона- $\gamma$ , интерлейкина-18, каспазы-3 и -9.

**Результаты.** У пациенток с цервикальной неоплазией легкой степени тяжести концентрация каспазы-3 и -9, интерферона- $\gamma$  на первом этапе обследования была выше ( $p < 0,05$ ), чем в группе контроля, а уровень интерлейкина-18 достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже. Через 3 и 12 мес концентрации исследуемых маркеров достоверно ( $p < 0,05$ ) отличались от показателей в группе контроля и значений до лечения. При этом в подгруппе, где проводилась терапия, через 12 мес уровень каспазы-3 и -9 был существенно ниже, чем в подгруппе, которая находилась под динамическим наблюдением без применения терапии, а уровень интерлейкина-18 через 10 дней и 12 мес — наоборот, существенно выше. Выявленные колебания показателей позволили обосновать использование иммунокорректирующей терапии для лечения неопластического процесса цервикальной зоны легкой степени.

**Заключение.** Результаты исследования позволяют оптимизировать подходы к терапии женщин фертильного возраста с цервикальными неоплазиями легкой степени тяжести на фоне ВПЧ.

**Ключевые слова:** генотипирование, каспаза-3, каспаза-9, апоптоз, цервикальная неоплазия, полимеразная цепная реакция, интерлейкин-18, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , вирусная нагрузка.

**Для цитирования:** Виноградова О.П., Артёмова О.И., Епифанова О.В. Влияние терапии цервикальных неоплазий на иммунологические и апоптотические показатели. Доктор.Ру. 2023;22(1):16–20. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-1-16-20



# Influence of Therapy of Cervical Neoplasias on Immunological and Apoptotic Parameters

O.P. Vinogradova<sup>1</sup>, O.I. Artemova<sup>2</sup> ✉, O.V. Epifanova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Penza Institute for Postgraduate Medical Education — branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 7 Stasova Str., Penza, Russian Federation 440060

<sup>2</sup> Penza State University; 40 Krasnaya Str., Penza, Russian Federation 440026

## ABSTRACT

**Aim:** Evaluation of immune response factors in the treatment of mild cervical neoplasia against the background of human papillomavirus in patients of childbearing age.

**Design:** Prospective study.

**Materials and methods.** The study included a survey of 210 patients of fertile age. Among them were 150 patients with human papillomavirus (HPV) and cervical intraepithelial neoplasia, established by histological examination. Patients underwent Pap test, extended colposcopy, determination of HPV type and viral load. Patients with suspected pathology of the cervical zone underwent multifocal biopsy of the cervix. When analyzing changes in the cervix zone, the levels of interferon- $\gamma$ , interleukin-18, caspase 3 and 9 were evaluated.

**Results.** Among patients with cervical neoplasia of the first degree, the concentration of caspase 3, caspase 9 and interferon- $\gamma$  at the first stage of the examination was higher ( $p < 0.05$ ) than the values in the control group (among conditionally healthy women without viral load), while interleukin-18 was significantly lower ( $p < 0.05$ ). In subgroups I and II, after 3 and 12 months, the concentrations of the studied parameters significantly differed from those in the control group and values before treatment ( $p < 0.05$ ), while, after 12 months, the values of caspase 3 and caspase 9 in the subgroup where therapy was carried out (subgroup II) were significantly lower than in subgroup I. Also, among the patients, there was a statistical difference in the values of the cytokine series, however, the level of interleukin-18 in subgroup II after 10 days and 12 months was significantly higher than in subgroup I. fluctuations in indicators made it possible to justify the use of immunocorrective therapy for the treatment of a mild neoplastic process of the cervical zone.

**Conclusion.** The results of the study allow optimizing approaches to the treatment of women of childbearing age with mild cervical neoplasia on the background of HPV.

**Keywords:** genotyping, caspase-3, caspase-9, apoptosis, cervical neoplasia, polymerase reaction, interleukin-18, tumor necrosis factor- $\alpha$ , viral load.

**For citation:** Vinogradova O.P., Artemova O.I., Epifanova O.V. Influence of therapy of cervical neoplasias on immunological and apoptotic parameters. Doctor.Ru. 2023;22(1):16–20. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-1-16-20

✉ Артёмова Ольга Игоревна / Artemova, O.I. — E-mail: artyomovaolg@gmail.com

**ВВЕДЕНИЕ**

По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, уже к началу второй половины XXI в. летальность от рака шейки матки увеличится до 500 тыс. среди женского населения фертильного возраста [1, 2]. В арсенале врача акушера-гинеколога имеются скрининговые диагностические методики, однако все чаще выявляется несоответствие заключений онкоцитологического исследования и результатов гистологического, что, в свою очередь, снижает качество цервикального скрининга [3, 4]. Основным камнем преткновения остаются цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN), а именно цервикальные поражения легкой степени (CIN I) в сочетании с вирусом папилломы человека (ВПЧ), потому что именно для данных групп пациенток предусмотрена выжидательная тактика с надеждой на самоэлиминацию вируса, которая может приводить к прогрессированию заболевания [1, 5].

**Целью** исследования явилась оценка факторов иммунного ответа при терапии CIN легкой степени тяжести на фоне ВПЧ у пациенток фертильного возраста.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Проведено обследование 150 пациенток фертильного возраста (18–44 лет), не беременных и не в периоде лактации, которые обратились в амбулаторно-поликлиническое звено акушерско-гинекологической службы г. Пенза и г. Саранска в 2019–2023 гг. Контролем служила группа условно здоровых женщин (n = 60). Все пациентки были проинформированы о целях исследования и дали добровольное письменное согласие на участие в нем и публикацию своих данных. Проведение данного исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» (протокол заседания № 7 от 14.11.2019), локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» (протокол заседания № 5 от 24.04.2018), локальным этическим комитетом Пензенского института усовершенствования врачей — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская

академия последипломного образования» (протокол заседания № 3 от 18.04.2019).

У всех пациенток методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени диагностирован ВПЧ, гистологически подтверждена CIN легкой степени тяжести. Учитывалась зона трансформации — 1 или 2 типа, а по результатам бактериоскопического и бактериологического методов исследования обязательным было заключение «нормоценоз». Обязательным условием было использование барьерного метода контрацепции на протяжении всего исследования.

Пациентки с CIN легкой степени тяжести случайным образом были разделены на подгруппы:

- подгруппа I — 75 пациенток с CIN, которые находились под динамическим наблюдением без применения терапии;
- подгруппа II — 75 пациенток с CIN, которые получали терапию препаратом аллоферон по схеме согласно клиническим рекомендациям<sup>1</sup>.

Пациенток до лечения и через 3 и 12 мес обследовали по общепринятым схемам согласно приказу Минздрава России от 20.10.2020 № 1130Н, проводили оценку локального иммунитета: определяли уровень интерлейкина-18 (ИЛ-18), интерферона-γ (ИФН-γ) и маркеров апоптоза — каспазы-3 и -9. Для этого собирали соскоб клеток слизистого слоя из канала шейки матки, помещали их в фосфатно-солевой буфер и доставляли в лабораторию для обработки методом иммуноферментного анализа. Эффективность терапии оценивали по снижению вирусной нагрузки (менее 3 lg) и положительной динамике ПАП-теста.

Полученные в рамках исследования результаты обрабатывали при помощи программного обеспечения «Statistica for Windows» («StatSoft»). Определяли разность конечных показателей и исходных данных по подгруппам.

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

В *таблице* приведены результаты исследования цитокинового и апоптотического профилей среди условно здоровых

Таблица / Table

**Значения цитокиновых и апоптотических изменений при CIN легкой степени тяжести**  
Significance of cytokine and apoptotic changes in mild CIN

Показатель	Группа контроля (n = 60)	Пациентки с CIN (n = 150) до лечения	Через 3 мес для каспазы-3 и -9/через 10 дней для ИЛ-18, ИФН-γ		Через 12 мес		Уровень достоверности			
			I (n = 75)	II (n = 75)	I (n = 75)	II (n = 75)	p1	p2	p3	p4
Каспаза-3, нг/мл	0,21 ± 0,04	2,98 ± 0,04*	2,38 ± 0,05* p4	1,71 ± 0,04* p1, p3	1,74 ± 0,04* p4	1,11 ± 0,05* p2, p3	0,04	0,03	0,02	0,04
Каспаза-9, нг/мл	0,29 ± 0,03	2,31 ± 0,04*	1,91 ± 0,05* p4	1,61 ± 0,04* p1, p3	1,6 ± 0,04* p4	1,51 ± 0,05* p2, p3	0,04	0,03	0,04	0,04
ИЛ-18, пг/мл	8,64 ± 0,08	9,89 ± 0,035*	8,93 ± 0,14* p4	12,61 ± 0,37 p1, p3	9,16 ± 0,3 p4	12,03 ± 0,37 p2, p3	0,03	0,03	0,03	0,08
ИФН-γ, пг/мл	88,54 ± 0,83	129,81 ± 1,82*	126,05 ± 1,61* p4	161,5 ± 5,53 p1, p3	116,12 ± 1,53 p4	119,31 ± 4,07 p2, p3	0,03	0,03	0,04	0,07

Примечание. \*p ≤ 0,05 по сравнению с группой контроля. \*p ≤ 0,05: p1 — по сравнению с подгруппой II (3 мес); p2 — по сравнению с подгруппой II (12 мес); p3, p4 — по сравнению с данными до лечения.

Note. \*p ≤ 0.05 vs. controls. \*p ≤ 0.05: p1 — vs. sub-group II (3 months); p2 — vs. sub-group II (12 months); p3, p4 — vs. pre-treatment values.

<sup>1</sup> Клинические рекомендации «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки» / Минздрав РФ. 2022. URL: [https://sr.minzdrav.gov.ru/schema/597\\_1](https://sr.minzdrav.gov.ru/schema/597_1) (дата обращения 22.03.2023).

женщин и пациенток с ВПЧ до лечения. Уровень каспазы-3 и -9 достоверно отличался от такового в группе контроля, уровень ИФН- $\gamma$  у пациенток с CIN был повышен в 1,6 раза.

Для следующего этапа согласно предложенному дизайну исследования применялся препарат аллоферон (гистидил-глицил-валил-серил-глицил-гистидил-глицил-глутаминил-гистидил-глицил-валил-гистидил-глицин), который имеет активность в отношении ВПЧ и может быть использован в терапии. Действие данного препарата объясняется увеличением идентификации антигенов вируса и уже инфицированных клеток естественными киллерами и остальными эффекторами естественного иммунитета. Принимая во внимание период полувыведения аллоферона (до 8 ч) и его противовирусную активность (до 7 сут), забор материала для оценки цитокинового профиля производили на 10-й день, а для исследования апоптотических звеньев — через 3 мес. Для выявления отдаленных эффектов терапии повторный анализ производили всем пациенткам из группы исследования на цитокиновые и апоптотические показатели через 12 мес согласно данным [6, 7].

Все результаты исследования цервикальной слизи до и после предложенных вариантов терапии достоверно отличались от показателей группы контроля. Уровень ИЛ-18 достиг максимальных значений на 10-е сутки у пациенток II подгруппы, в то время как в подгруппе I значения ИЛ-18 статистически не отличались от показателей до лечения.

Снижение уровня каспазы-3 и -9 в указанные сроки на фоне выбранной терапии можно объяснить лизисом пораженных ВПЧ клеток [8–10], который возможен после активации естественных киллеров и Т-лимфоцитов под действием аллоферона.

Согласно критериям эффективности выбранной терапии обязательным условием была оценка излеченности ВПЧ среди пациенток в группе исследования (рисунок). Благоприятным считалось снижение вирусной нагрузки (менее 3 lg вируса) или полное исчезновение ВПЧ и отсутствие интраэпителиальных изменений и злокачественных процессов по данным жидкостной онкоцитологии.

В подгруппе II вирусная нагрузка снизилась и/или полностью не определялась через 3 мес у 30% обследуемых, а через 12 мес — уже у 64%. В подгруппе I максимальный эффект был достигнут только через 12 мес (20%).

По результатам цитологического обследования через 3 мес в подгруппе I у 8% пациенток заключение соответст-

вовало умеренной CIN, а у 4% — умеренной–выраженной CIN и лишь у 22% отсутствовали интраэпителиальные поражения. Через 12 мес изменения, характерные для CIN легкой степени тяжести, были только у 65% пациенток подгруппы I. Таким образом, цитологическая картина утяжелялась.

В подгруппе II, где проводилась терапия аллофероном, у 44% пациенток цитограмма соответствовала отсутствию интраэпителиальных поражений, а у 15% сохранились CIN легкой степени тяжести.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты изменения цитологической картины и вирусологической нагрузки можно объяснить тем, что при терапевтическом воздействии активировались процессы лизиса патологических клеток макрофагами, что, в свою очередь, приводило к повышенной продукции ИЛ-18 и повышению пролиферативной активности Т-лимфоцитов [11–13]. Такие изменения влекли за собой блокировку промежуточного звена апоптоза bcl-2, что делало возможным экспрессию конечных звеньев внутреннего и внешнего апоптоза каспазы-3 и -9 [14–16].

Анализируя эффективность различных методов ведения пациенток с CIN с учетом определения цитокинового профиля и апоптотических изменений, надо отметить, что значимые статистические различия были получены во всех подгруппах за 12 мес. Однако именно при терапевтическом воздействии аллоферона значения исследуемых маркеров были статистически ниже, чем значения до лечения, и стремились к показателям группы контроля. Такой эффект можно объяснить медикаментозной активацией естественных киллеров [12, 14], которые в дальнейшем запускали цитокиновые взаимодействия и тем самым способствовали прямому лизису пораженных клеток. Среди пациенток без терапии аллофероном, то есть без противовирусного лечения, клетки с ВПЧ были «скрыты» от Т-лимфоцитов именно за счет блокировки самим ВПЧ естественных киллеров [11, 12, 17].

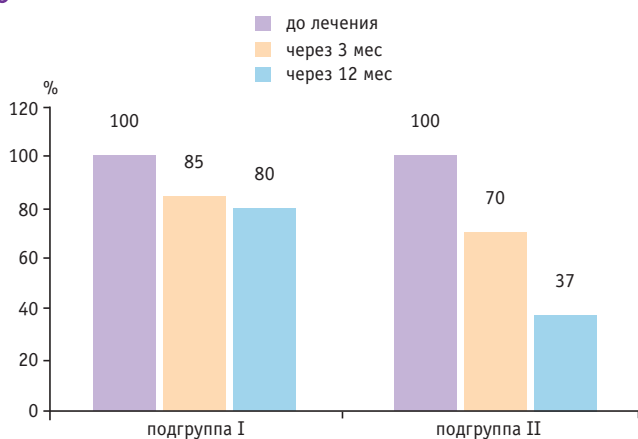
Значения ИФН- $\gamma$  у пациенток с CIN легкой степени тяжести статистически не отличались от показателей группы контроля. Такой результат объясняется тем, что синтез ИФН- $\gamma$  возможен только иммунокомпетентными клетками и только при полноспекторной реализации иммунного ответа [8, 14, 18]. Таким образом, специфический ответ клеточного иммунитета на разных этапах формирования CIN формируется под воздействием именно ВПЧ.

Статистически значимые различия между группой исследования с ВПЧ-зависимой патологией и группой контроля в уровне каспазы-3 и -9 ( $p = 0,02$ ;  $p = 0,03$ ) свидетельствуют об активации процессов апоптоза на фоне персистирующей папилломавирусной инфекции. Активное воздействие ВПЧ на эпителиальный пласт цервикальной зоны обусловлено усилением стимуляции апоптотических рецепторов как на поверхности клетки, так и внутри. Этот процесс делает возможным формирование апоптоз-резистентного фенотипа клетки при CIN легкой степени тяжести, ассоциированной с ВПЧ [8, 14, 18].

Не менее интересным фактом оказалось изменение уровня ИЛ-18 в группе исследования и увеличение продукции ИФН- $\gamma$ , которое объясняется активирующим действием ИЛ-18 при исследуемой патологии [9, 13].

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод о том, что для реализации вирусологического атипического потенциала необходимо изменение апоптотических и иммунологических процессов в клетке, пусковым механизмом для которых будет являться интеграция генома ВПЧ в клетку. Снижение

Рис. Оценка эффективности и излеченности ВПЧ у пациенток с CIN легкой степени тяжести  
Fig. Assessment of efficacy and HPV cure in patients with mild CIN



уровня ИЛ-18 является важным этапом в формировании ответа иммунной системы, т.к. основным элементом в данной цепи будет комплекс Т-лимфоцитов и CD8+, который определяется в цервикальном содержимом у пациенток с CIN легкой степени тяжести на фоне ВПЧ. Данный каскад реакций взаимосвязан с супрессией онкобелка Е6 [10, 13, 14], т.к. при взаимодействии ИЛ-18 и данного онкобелка происходит индукция ИФН- $\gamma$  [5, 16], что влечет блокировку клеточного иммунного ответа. В ходе исследования определены различные варианты профиля цитокинов, которые коррелируют с фагоцитарными реакциями и являются кислород-независимыми, что подтверждает влияние этих механизмов на формирование цервикальных неоплазий под влиянием ВПЧ [12, 17].

Апоптоз является физиологическим процессом в нормальной жизнедеятельности клетки. Поэтому экспрессия каспазы-3 и -9 у здоровых пациенток подтверждает течение программированной клеточной гибели в цервиксе [3, 5, 15, 18]. Формирование апоптотического ответа при CIN легкой степени тяжести подтверждается статистически значимыми отличиями значений каспазы-3 и -9 от значений группы условно здоровых женщин. Такие результаты позволяют сделать вывод о том, что при проникновении вируса в клетку происходит стимуляция апоптотических центров, которые активируются для ликвидации пораженного участка.

Установлено, что по принципу прямой связи активация ИФН- $\gamma$  осуществляется ИЛ-18 [14, 16, 18], но концентрация ИФН- $\gamma$  различалась между подгруппами: в подгруппе I значения были достоверно выше, чем в подгруппе II. Однако через 12 мес уровень ИФН- $\gamma$  стал ниже, чем в группе условно здоровых женщин. Такие колебания могут объясняться снижением репликативной активности вируса и/или устранением воспалительного компонента в цервикальной зоне.

Колебания значений каспазы-3 и -9 среди пациенток подгруппы, где проводилась терапия, связаны непосредственно с процессами лизиса клеток, пораженных вирусом. Это становится возможным при повышении активности Т-лимфоцитов под влиянием терапии аллофероном.

Процесс апоптоза способен активироваться по двум направлениям: внешнему и внутреннему, для них необходим триггер, воздействующий на рецепторные механизмы клеток. Согласно данным проведенного исследования таким катализатором может выступать ВПЧ [11, 16, 17]. Находясь в эписомальной форме, ВПЧ уже может оказывать влияние на жизненные функции клетки, стимулируя рецепторы апоптоза на мембране и воздействуя на митохондрии [16, 18]. Тем самым происходит стимуляция апоптотического механизма при CIN легкой степени тяжести на фоне ВПЧ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе работы были получены результаты обследования пациенток фертильного возраста с CIN легкой степени тяжести на фоне ВПЧ, которые объясняют механизмы формирования патологии на клеточном уровне. Определена оптимальная тактика лечения пациенток с CIN легкой степени тяжести и ВПЧ.

При проведении научного исследования выявлена тенденция к снижению концентрации или полному отсутствию ВПЧ у пациенток, которые получали противовирусную терапию, относительно пациенток, которые находились под наблюдением. Результаты работы обосновывают использование комплексного подхода к терапии с применением препаратов, обладающих иммуномодулирующей активностью, у пациенток с CIN легкой степени тяжести, что также позволяет предупредить прогрессию патологии.

## Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Виноградова О.П. — разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Артёмова О.И. — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Епифанова О.В. — отбор, анализ и интерпретация данных, обследование и лечение пациентов, обзор публикаций по теме статьи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Vinogradova O.P. — development of study design, analysis and interpretation of data, verification of critical content, approval of the manuscript for publication; Artemova O.I. — collection of clinical material, processing, analysis and interpretation of data, statistical processing of data, writing the text of the manuscript; Epifanova O.V. — selection, analysis and interpretation of data, examination and treatment of patients, review of publications on the topic of the article.

## Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

The authors declare no conflict of interest.

## Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

This study was not supported by any external sources of funding.

## Этическое утверждение / Ethics approval

Все пациенты подписали информированное согласие на проведение исследования. Проведение данного исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол заседания № 7 от 14.11.2019), локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» (протокол заседания № 5 от 24.04.2018), локальным этическим комитетом Пензенского института усовершенствования врачей — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол заседания № 3 от 18.04.2019).

The study was conducted with the informed consent of the patients. The conduct of this study was approved by the local ethics committee of the Samara State Medical University (protocol No. 7, November 14, 2019), local ethics committee of the Penza State University (protocol No. 5, April 24, 2018), local ethics committee of the Penza Institute for Postgraduate Medical Education — branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (protocol No. 3, April, 18, 2019).

## Об авторах / About the authors

Виноградова Ольга Павловна / Vinogradova, O.P. — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ПИУВ — филиала ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России. 440060, Россия, г. Пенза, ул. Стасова, д. 8А. eLIBRARY.RU SPIN: 1750-4324. <https://orcid.org/0000-0002-9094-8772>. E-mail: o\_vinogradova69@mail.ru



Артёмова Ольга Игоревна / Artemova, O.I. — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ПГУ. 440026, Россия, г. Пенза, ул. Красная, д. 40. eLIBRARY.RU SPIN: 3247-8930. <https://orcid.org/0000-0002-4996-026X>. E-mail: artyomovaolg@gmail.com  
 Епифанова Ольга Викторовна / Epifanova O.V. — ассистент кафедры акушерства и гинекологии ПИУВ — филиала ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России. 440060, Россия, г. Пенза, ул. Стасова, д. 8А. eLIBRARY.RU SPIN: 3442-6053. <https://orcid.org/0000-0002-3961-809X>. E-mail: epifanova.vrt@gmail.com

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Зароченцева Н.В., Дзиджихия Л.К., Набиева В.Н. Мониторинг пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией после эксцизионных методов лечения. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021;20(1):113–120. Zarochentseva N.V., Dzhidzhikhiya L.K., Nabieva V.N. Monitoring of patients with cervical intraepithelial neoplasia after excisional treatment. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2021;20(1):113–120. (in Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2021-1-113-120
2. Виноградова О.П., Андреева Н.А., Артёмова О.И., Епифанова О.В. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии II степени: эффективность противовирусной терапии. *Доктор.Ру*. 2022; 21(1):54–58. Vinogradova O.P., Andreeva N.A., Artyomova O.I., Epifanova O.V. Cervical intraepithelial neoplasia II degree: the effectiveness of antiviral therapy. *Doctor.Ru*. 2022; 21(1):54–58. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-54-58
3. Kocken M., Helmerhorst T., Berkhof J. et al. Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a longterm multi-cohort study. *Lancet Oncol*. 2018;12(5):441–450. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)70078-X
4. Chen L., Liu L., Tao X. 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):534–540. DOI: 10.3760/cta.j.issn.0529-567x.2019.08.006
5. Виноградова О.П., Артёмова О.И. Эффективность элиминации вируса папилломы человека при лечении патологии шейки матки. *Доктор.Ру*. 2020;19(8):80–85. Vinogradova O.P., Artemova O.I. The efficacy of human papillomavirus elimination during treatment of cervical disorders. *Doctor.Ru*. 2020;19(8):80–85. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-8-80-85
6. Loopik D., Int'Hout J., Ebisch R. The risk of cervical cancer after cervical intraepithelial neoplasia grade 3: a population-based cohort study with 80,442 women. *Gynecol. Oncol*. 2020;157(1):195–201. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.01.023
7. Jours E., Garland S., Paavonen J. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ*. 2019;344:e1401. DOI: 10.1136/bmj.e1401
8. Kanayama S., Nakagawa E., Ueno S. et al. Outcomes of laser conization for cervical intraepithelial neoplasia 2–3 and microinvasive cervical cancer. *World J. Oncol*. 2017;5(2):62–67. DOI: 10.14740/wjon799w
9. Виноградова О.П., Андреева Н.А., Артёмова О.И., Епифанова О.В. Изменение факторов иммунного ответа при терапии цервикальных интраэпителиальных неоплазий. *Сибирское медицинское обозрение*. 2022;(6):71–77. Vinogradova O.P., Andreeva N.A., Artemova O.I., Epifanova O.V. Changes in immune response factors in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Siberian Medical Review*. 2022;(6):71–77. (in Russian). DOI: 10.20333/25000136-2022-6-71-77
7. Massad L., Einstein M., Huh W. 2017 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet. Gynecol*. 2018;121(4):829–846. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3182883a34
8. Morrell S., Qian L. A whole-population profile of HPV testing as a test of cure for high grade cervical dysplasia in NSW, Australia. *J. Med. Screen*. 2018;21(3):151–162. DOI: 10.1177/0969141314542667
9. Lahousen M., Pickel H. Cervical intraepithelial neoplasia III: long-term follow up after cold-knife conization with involved margins. *Obstet. Gynecol*. 2019;99(2):193–196. DOI: 10.1016/s0029-7844(01)01683-0
10. Зароченцева Н.В., Дзиджихия Л.К., Набиева В.Н. Рецидивы цервикальных интраэпителиальных неоплазий после применения эксцизионных методов лечения. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2020;19(2):68–77. Zarochentseva N.V., Dzhidzhikhiya L.K., Nabieva V.N. Recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after excisional treatment. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2020;19(2):68–77. (in Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2020-2-68-77
11. Soutter W., Moss B., Peryman K., Kyrgiou M. Long-term compliance with follow-up after treatment for cervical intra-epithelial neoplasia. *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 2018;91(9):1103–1108. DOI: 10.1111/j.1600-0412.2018.01477.x
12. Velentzis L., Brotherton J., Canfell K. Recurrent disease after treatment for cervical pre-cancer: determining whether prophylactic HPV vaccination could play a role in prevention of secondary lesions. *Climacteric*. 2019;22(6):596–602. DOI: 10.1080/13697137.2019.1600500
13. Wang X., Li L., Bi Y., Wu H. The effects of different instruments and suture methods of conization for cervical lesions. *Sci. Rep*. 2019;9(1):19114. DOI: 10.1038/s41598-019-55786-4
14. Weinmann S., Naleway A., Swamy G. Pregnancy outcomes after treatment for cervical cancer precursor lesions: an observational study. *PLoS One*. 2017;12(1):0165276. DOI: 10.1371/journal.pone.0165276
15. Athanasios A., Veroniki A., Efthimiou O. 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. *BMJ Open*. 2019;9(8):028008. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-028008

Поступила / Received: 01.03.2023

Принята к публикации / Accepted: 02.04.2023