

Особенности течения цервикальной интраэпителиальной неоплазии, ассоциированной с персистирующей папилломавирусной инфекцией

Т.В. Клинышкова^{✉1}, М.С. Буйан²¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;²БУЗ Омской области «Женская консультация родильного дома №4», Омск, Россия

✉klin_tatyana@mail.ru

Аннотация

Цель. Оценка клинико-лабораторных особенностей течения цервикальной интраэпителиальной неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia – CIN) при персистирующей папилломавирусной инфекции и разработка прогностических критериев персистенции вируса папилломы человека (ВПЧ).

Материалы и методы. В проспективное исследование включены 63 пациентки с CIN, ассоциированной с ВПЧ. Оценка персистенции ВПЧ основана на выявлении ВПЧ при ретестировании через 12 мес. В зависимости от результатов ретестирования выделено 2 группы: 1А (основная, n=26), включающая пациенток с CIN и персистенцией ВПЧ после лечения, средний возраст – 33,69±1,92 года; 1Б (сравнения, n=37) – пациентки с CIN без персистенции ВПЧ после лечения, средний возраст – 34,43±2,09 года.

Результаты. По результатам первого генотипирования ВПЧ (до лечения) среди пациенток 1А группы отмечалось преобладание 2 и более типов ВПЧ высокого риска – ВР (34,6% случаев против 16,2% случаев среди больных 1Б группы; $p<0,05$). В обеих группах доминировал ВПЧ 16-го типа ($p>0,05$). По результатам второго генотипирования (через 12 мес после комплексного лечения) отмечалось 3,5-кратное преобладание пациенток с моноинфекцией против коинфекции ВПЧ ВР в 1А группе ($p<0,05$). Среди женщин с ВПЧ-ассоциированной CIN рецидив заболевания и отсутствие регресса CIN I отмечены в 9,52% случаев, исключительно в 1А группе ($p<0,01$). По результатам оценки клинико-лабораторных данных участниц исследования разработана модель оценки риска формирования персистенции ВПЧ ВР.

Заключение. У пациенток с CIN, ассоциированной с коинфекцией ВПЧ ВР, при клинически значимой вирусной нагрузке и сопутствующей генитальной инфекции повышен риск персистирующего течения папилломавирусной инфекции, что, в свою очередь, повышает риск рецидивирования CIN.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, генотипирование, CIN, персистенция, рецидив, прогнозирование.

Для цитирования: Клинышкова Т.В., Буйан М.С. Особенности течения цервикальной интраэпителиальной неоплазии, ассоциированной с персистирующей папилломавирусной инфекцией. Гинекология. 2019; 21 (3): 35–39. DOI: 10.26442/20795696.2019.3.190519

Original Article

The specific features of cervical intraepithelial neoplasia associated with persistent HPV infection

Tatyana V. Klinyshkova^{✉1}, Mariia S. Buyan²¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia;²Women's Consultation of the Maternity Hospital №4, Omsk, Russia

✉klin_tatyana@mail.ru

Abstract

Aim. Of the study was to assess the clinical and laboratory features of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) with persistent human papillomavirus infection and the development of prognostic criteria for persistence of HPV.

Materials and methods. The prospective study included 63 patients with HPV-associated CIN. Assessment of persistence of HPV was based on detection of HPV when retesting 12 months. Depending on the results of retesting there were 2 groups: group 1A (main group, n=26), including patients with CIN and HPV persistence after treatment, mean age – 33.69±1.92 years; group 1B (comparison, n=37) – patients with CIN without HPV persistence after treatment, mean age – 34.43±2.09 years.

Results. According to the results of the first HPV genotyping (before treatment) among patients of group 1A there was a predominance of two or more HPV types (34.6% vs 16.2% of patients of group 1B; $p<0.05$). Both groups were dominated by HPV type 16 ($p>0.05$). According to the results of the second genotyping (12 months after complex treatment) there was a 3.5-fold prevalence of patients with mono-infection against HPV co-infection in group 1A ($p<0.05$). Among patients with HPV-associated CIN, relapse and no regression of CIN I were observed in 9.52% of cases, exclusively in group 1A ($p<0.01$). Based on the results of the evaluation of clinical and laboratory data of the study participants, a model for assessing the risk of HPV persistence formation was developed.

Conclusion. In patients with CIN associated with HPV co-infection with clinically significant viral load and concomitant genital infection, the risk of persistent papilloma-virus infection is increased, which in turn increases the risk of recurrence of CIN.

Key words: HPV, genotyping, cervical intraepithelial neoplasia, persistence, recurrence, prediction.

For citation: Klinyshkova T.V., Buyan M.S. The specific features of cervical intraepithelial neoplasia associated with persistent HPV infection. Gynecology. 2019; 21 (3): 35–39. DOI: 10.26442/20795696.2019.3.190519

Актуальность

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), рак шейки матки (РШМ) находится на 4-м месте среди всех видов рака у женщин в мире после рака молочной железы, колоректального рака и рака легких. Высокая распространенность предрака и РШМ свидетельствует об актуальности данной проблемы как в мире, так и в России [1, 2]. Заболеваемость РШМ в Российской Федерации составила 22,3 на 100 тыс. женщин в 2017 г. РШМ по заболеваемости переместился на 2-е место после рака тела матки (33,1) в РФ. При этом происходит «омоложение» РШМ – средний возраст женщин, заболевших РШМ, достигает

52,1 года, занимая 1-е место среди всех локализаций раков у женщин [2, 3].

По данным ВОЗ, в мире ВПЧ-инфекция (ВПЧ – вирус папилломы человека) у женщин лидирует по распространенности среди причин раков, ассоциированных с инфекцией, после *Helicobacter pylori*, *Hepatitis C virus*, *Hepatitis B virus* и др. [1]. Совершенствование лечебно-диагностических подходов при цервикальной патологии на фоне инфекции, вызванной ВПЧ – этиологического фактора цервикального рака, является приоритетным вопросом современной гинекологии [4–6]. В то же время персистенция ВПЧ при латентной форме цервикальной инфекции и цервикаль-

ной интраэпителиальной неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia – CIN) не является равнозначной в прогностическом плане. Известна роль персистирующей формы цервикальной папилломавирусной инфекции (ПВИ) в течении предрака шейки матки в направлении канцерогенеза. Не менее актуально изучение течения предрака после лечения в условиях сохраняющейся ВПЧ-инфекции. Риски персистенции ВПЧ представляют большой интерес [7–9], поскольку курсы противовирусной терапии и/или деструктивного лечения могут проявлять недостаточную эффективность в ряде случаев [4, 10–12], что может быть связано с наличием персистирующей формы инфекции. Вышесказанное послужило основой для данного исследования.

Цель – оценка клинико-лабораторных особенностей течения CIN при персистирующей ПВИ и разработка прогностических критериев персистенции ВПЧ.

Материалы и методы

В проспективное исследование включены 63 пациентки с CIN, ассоциированной с ВПЧ. Оценка персистенции ВПЧ основана на выявлении ВПЧ при ретестировании через 12 мес. В зависимости от результатов ретестирования пациентки были разделены на 2 группы: 1А (основная), включала женщин с CIN после лечения на фоне персистенции ВПЧ (n=26); 1Б (сравнения) – пациентки с CIN без персистенции ВПЧ после лечения (n=37).

Критерии включения: гистологически верифицированная CIN, позитивный цервикальный тест на ВПЧ высокого риска (ВР), тестирование на вирусную нагрузку, контроль качества материала более 10^4 копий в образце, информированное согласие пациентки.

Критерии исключения: латентная и субклиническая форма ПВИ, беременность и лактация, отказ от участия в исследовании.

Критерии включения в 1А группу (основную): пациентки после лечения, позитивный ВПЧ-тест с типированием на 14 типов через 12 мес, ретестирование на вирусную нагрузку ВПЧ; в 1Б группу (сравнения): пациентки после лечения, отрицательный ВПЧ-тест через 12 мес, ретестирование на вирусную нагрузку ВПЧ.

Комплексная диагностика включала жидкостную цитологию с заключением по системе Bethesda, 2001; кольпоскопическое исследование; гистологическое исследование цервикальных образцов при выявлении аномальных кольпоскопических картин, ВПЧ-скрининг для дифференцированного выявления ДНК ВПЧ 14 типов (6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59-й) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (тест-система РеалБест ДНК ВПЧ ВКР-генотип, Россия) с детекцией вирусной нагрузки; выявление ДНК микоплазм, ДНК хламидий. Статистический анализ данных проводился с применением пакета Statistica-6, возможностей MS Excel. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05. При этом значения p могли ранжироваться по 3 уровням достигнутых статистически значимых различий: $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$. Проверка нормальности распределения производилась с использованием критерия Шапиро–Уилка, проверка гипотез о равенстве генеральных дисперсий – с помощью F-критерия Фишера. При анализе таблиц сопряженности оценивались значения информационной статистики Кульбака (2I-статистика). Полученное фактическое значение 2I сравнивали с табличным значением χ^2 при соответствующем числе степеней свободы. Для оценки различий в долях двух выборок использован метод вычисления значимости различий долей (метод углового преобразования Фишера).

Для прогнозирования персистенции ВПЧ применялась формула Байеса, определяющая отношение правдоподобия (вернее, отношение двух правдоподобий): эта величина характеризует выраженность и специфичность симптома для определенного заболевания, другими словами – его информативность при этом заболевании. Признак, значимый при показателе больше единицы. Алгоритм прогнозирования является методом диагностики,

поэтому для него рассчитаны определенные операционные характеристики. При этом применялся ROC-анализ. Его результаты позволили определить чувствительность и специфичность, а также расчетный пороговый уровень принятия решения, площадь под ROC-кривой (AUC), качество модели.

В двух группах пациентки с CIN II и CIN III подвергались комбинированному лечению: медикаментозная терапия инозином пранобексом (Изопринозин) из расчета 50 мг/кг массы тела в течение 10 дней по 3 курса с перерывом 14 дней и хирургическое лечение (эксцизия или конизация) [10]. При CIN I тактика комбинированной терапии (медикаментозная терапия в сочетании с деструкцией или эксцизией) применялась в зависимости от возраста (старше 35 лет), невозможности регулярного наблюдения, кольпоскопической картины (неудовлетворительная, зона трансформации III, большая площадь поражения и смешанные аномальные картины), в остальных случаях – медикаментозная терапия.

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациенток 1А группы составлял $33,69 \pm 1,92$ года, медиана и интерквартильный размах – 32,0 (26,25–39,00) года. Средний возраст пациенток 1Б группы – $34,43 \pm 2,09$, медиана и интерквартильный размах – 31,0 (26,0–35,0) года. В 1А группе наблюдались пациентки с CIN I (n=16), CIN II (n=5), CIN III (n=5). В 1Б группе – CIN I (n=10), CIN II (n=10), CIN III (n=17). Пациенток с CIN I в 1А группе было в 2,3 раза больше, чем в 1Б группе ($p < 0,01$), различия частоты CIN II и CIN III в 2 группах не являлись статистически значимыми.

При сравнительном анализе цитологических признаков частота LSIL (26,9% в 1А группе и 18,9% в 1Б группе), HSIL (34,6% в 1А группе и 48,6% в 1Б группе) по данным жидкостной цитологии в 1А группе не превышала значений в сравниваемой группе ($2I=3,13$; $p > 0,05$). Аналогично по NILM с реактивными изменениями клеток, связанными с воспалением, и ASC-US ($p > 0,05$). Аномальные кольпоскопические признаки (1 и 2-й степени) присутствовали в 97,3 и 100% в 1А и 1Б группах соответственно. Сочетание аномальных кольпоскопических картин у пациенток 1А группы встречалось в 23,1% случаев и в 32,4% случаев у женщин из группы 1Б ($p > 0,05$). Полученные данные позволяют констатировать отсутствие специфических изменений по данным кольпоскопии и цитологического исследования в 2 группах.

Проведен сравнительный анализ исходного ВПЧ-статуса (до лечения) среди пациенток с CIN (с учетом критериев включения): на фоне персистенции ВПЧ, установленной при ретестировании через 12 мес (1А группа) и без ВПЧ-инфекции (1Б группа). При сравнительном анализе частоты встречаемости типов ВПЧ у пациенток 2 групп статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$). Установлено доминирование ВПЧ 16 (39,5 и 39,1%), другим часто встречающимся был ВПЧ 31-го типа (15,8 и 15,2% в 2 группах соответственно); табл. 1. При анализе сочетаний типов ВПЧ в 2 группах обнаружено, что наиболее часто присутствовал ВПЧ 16-го типа (40,0% случаев) и ВПЧ 31-го типа (46,6% случаев). В 1Б группе статистически значимо чаще встречалось сочетание ВПЧ 16+ВПЧ 33 ($p < 0,01$).

В то же время количество типов ВПЧ ВР на одну пациентку и уровень вирусной нагрузки в группах имели различия. Так, для 1А группы характерно: исходное число типов ВПЧ в количестве 2 и более (34,6% против 16,2% в 1Б группе) отмечено в 2,1 раза чаще; преобладание больших с вирусной нагрузкой выше порога клинической значимости ($3-5 \lg$ на 100 тыс. клеток; 52,6%) в сравнении с 1Б группой (31,1%; $p < 0,05$). При обследовании на инфекцию, передаваемую половым путем, и условно-патогенную микрофлору отмечалось наличие *Chlamydia trachomatis* исключительно среди пациенток 1А группы (4 случая; $p < 0,01$). По данным Н. Vriend и соавт. (2015 г.), присутствие *C. trachomatis* повышает риск инфицирования ВПЧ ВР, способствуя персистенции некоторых из них [13].

Таблица 1. Результаты цервикального ВПЧ-типирования пациенток с CIN до лечения
Table 1. Results of cervical HPV typing of patients with CIN before treatment

Типы ВПЧ	1А группа (n=26, 38 случаев)		1Б группа (n=37, 46 случаев)		Статистическая значимость различий	
	абс.	%	абс.	%	p	φ
6-й	0	0	1	2,2	>0,05	1,350
11-й	0	0	0	0	>0,05	0
16-й	15	39,5	18	39,1	>0,05	0,032
18-й	1	2,6	0	0	>0,05	1,487
31-й	6	15,8	7	15,2	>0,05	0,072
33-й	3	7,9	4	8,7	>0,05	1,133
35-й	2	5,3	2	4,3	>0,05	0,195
39-й	2	5,3	2	4,3	>0,05	0,195
45-й	0	0	0	0	>0,05	0
51-й	2	5,3	2	5,3	>0,05	0,195
52-й	0	0	1	2,2	>0,05	1,350
56-й	3	7,9	2	4,3	>0,05	0,682
58-й	2	5,3	6	13,0	>0,05	1,259
59-й	2	5,3	1	2,2	>0,05	0,762

Таблица 2. Количественная характеристика типов ВПЧ ВР у пациенток с CIN при персистенции ВПЧ (до и после лечения)
Table 2. Quantitative characterization of HPV types of high risk in patients with CIN with persistence of HPV (before and after treatment)

Количество типов ВПЧ	1А группа до лечения (n=26, 38 случаев)	1А группа через 12 мес (n=26, 31 случай)	Статистическая значимость различий	
	абс.	абс.	φ	p
1	17	20	1,653	<0,05
≥2	9	6	0,436	>0,05

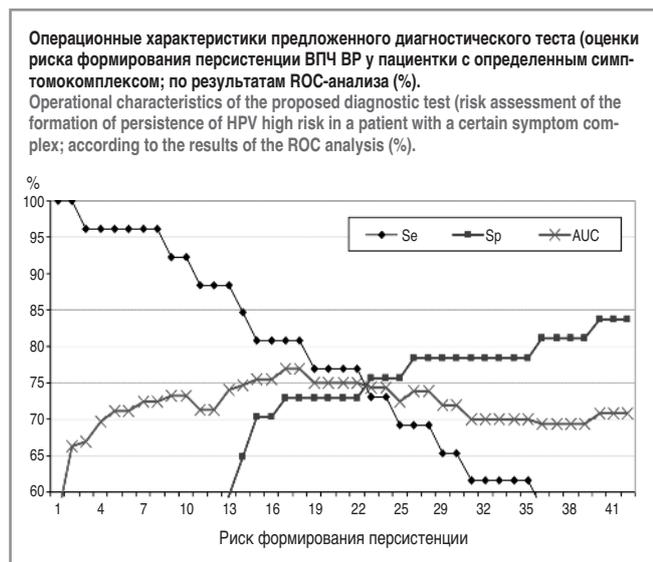
Динамика изменений данных второго генотипирования, выполненного через 12 мес после лечения, заключалась в изменении соотношения моно- и коинфекции ВПЧ в 1А группе. Если исходно отмечалось преобладание одного типа ВПЧ над множественной инфекцией в 1,8 раза, то после лечения пациенток с одним типом ВПЧ стало больше в 3,3 раза ($p<0,05$); табл. 2.

При сравнении типового разнообразия ВПЧ в начале исследования и через 12 мес отмечена различная способность типов ВПЧ к персистенции. Так, ВПЧ 52-го типа элиминировал в 100% случаев, ВПЧ 58-го и ВПЧ 33-го типа – у 85% женщин, далее в порядке убывания: ВПЧ 31-го, ВПЧ 39-го типа – в 70% случаев, ВПЧ 56-го типа – в 60%, ВПЧ 16-го, ВПЧ 35-го, ВПЧ 51-го типов – в 50%, ВПЧ 59-го типа – в 33% случаев. Самую высокую степень персистенции показал ВПЧ 18-го типа (100%). Следует отметить, что у пациенток 1А группы через 12 мес наблюдалось изменение вирусного состава по результатам ретестирования. Помимо изменения количественного состава ВПЧ у ряда пациенток изменился типовой состав. Самыми стойкими типами ВПЧ у пациенток данной группы оказались ВПЧ 16-го, ВПЧ 18-го, ВПЧ 35-го, ВПЧ 51-го, ВПЧ 59-го типов. У некоторых пациенток 1А группы отмечалось изменение типа ВПЧ в динамике, что сложно объяснить. Вероятно, это может быть связано с реинфицированием или другими причинами. Так, у одной из пациенток до начала исследования определялся ВПЧ 56-го типа, через 12 мес выявился ВПЧ 33-го типа, у 2-й женщины ВПЧ 16-го типа изменился на ВПЧ 59-го и ВПЧ 35-го типа, у 3-й – ВПЧ 31-го на ВПЧ 59-го типа, у 4-й – ВПЧ 31-го типа изменился на ВПЧ 18-го.

Вирусная нагрузка ВПЧ ниже порога клинической значимости (менее 3 lg на 100 тыс. клеток) до лечения определялась в 23,7%, после лечения – в 16,1% случаев. Вирусная нагрузка в значении 3–5 lg имела тенденцию к снижению после лечения ($p=0,084$).

По данным ВОЗ, Международного центра по изучению ВПЧ, Л.И. Короленковой (2017 г.), рецидивирование после хирургического лечения наблюдается у 3–14% пациенток, в том числе вследствие персистенции ПВИ [14]. На следующем этапе исследования проводилась оценка рецидивирования CIN после лечения. В целом наличие верифицированной CIN после лечения отмечено у 6 пациенток (у 3 с CIN I, 2 – CIN II, 1 – CIN III), что составило 9,52%. Рецидивирование CIN зафиксировано в 1А группе, тогда как в 1Б группе рецидивов не было ($f=3,92$; $p<0,01$). Все пациентки с рецидивирующим течением CIN были старше 26 лет, с CIN II–III – старше 36 лет. Период наблюдения пациенток с CIN I составил 12 мес, с CIN II–III – от 24 до 36 мес после лечения. Исходно до лечения у 4 пациенток выявлен ВПЧ 16-го типа и в 2 случаях – через 12 мес. Вирусная нагрузка во всех случаях была выше порога клинической значимости как до лечения, так и после. Рецидив возник у пациенток с коинфекцией ВПЧ до лечения в 4 случаях. Среди них обнаружены следующие сочетания: ВПЧ 31+ВПЧ 33; ВПЧ 16+ВПЧ 33; ВПЧ 16+ВПЧ 31+ВПЧ 39; ВПЧ 16+ВПЧ 33+ВПЧ 59, изменения в типовом составе ВПЧ через 12 мес – ВПЧ 33; ВПЧ 16+ВПЧ 33+ВПЧ 39; ВПЧ 31+ВПЧ 39 и ВПЧ 31+ВПЧ 59 соответственно. Итак, пациентки с рецидивирующей CIN на фоне персистенции ВПЧ были старше 26 лет, преимущественно с множественной ВПЧ-инфекцией и вирусной нагрузкой выше порога клинической значимости.

Для определения вероятности развития персистенции ВПЧ при индивидуальном сочетании факторов риска применялась теорема Байеса, согласно которой если вероятность определенного симптома больше 1, то данный симптом встречается чаще, чем в 50% случаев. По результатам нашего исследования в шкалу прогнозирования персистенции ВПЧ включены 20 факторов риска. Наиболее значимыми (вероятность больше 1) факторами персистенции ВПЧ при CIN явилось наличие: *C. trachomatis*, 2 и более



типов ВПЧ, 3 и более родов, вирусной нагрузки выше порога клинической значимости (3–5 lg), цитологических признаков LSIL, 3 и более половых партнеров, ВПЧ 31-го и ВПЧ 16-го типов, а также пациентки с возрастом начала половой жизни меньше 18 лет, возраст пациенток старше 34 лет, интервал между менархе и половым дебютом меньше 6 лет, отсутствие контрацепции.

По результатам оценки клинико-анамнестических данных участниц исследования рассчитаны условные вероятности обнаружения факторов при наличии/отсутствии персистенции ВПЧ. Установленные величины информативности и шансы использованы для расчета вероятности развития персистенции ВПЧ при определенном сочетании факторов (симптомов, признаков). Поскольку алгоритм прогнозирования является по своей сути методом диагностики, то для него были рассчитаны операционные характеристики диагностического теста с применением ROC-анализа: чувствительность теста составила 80,8% (доверительный интервал – ДИ 70,8–90,7), специфичность – 73,0% (ДИ 61,8–84,2); диагностическая эффективность – 76,2% (ДИ 65,5–86,9); прогностическая ценность положительного результата – 67,7% (56,0–79,5), прогностическая ценность отрицательного результата – 84,4% (75,2–93,5). Результаты ROC-анализа позволили определить помимо оптимальных операционных характеристик предлагаемого теста расчетный пороговый уровень принятия решения – 18%. В случае превышения порога рисков значения формировалась группа риска пациенток по персистенции ВПЧ. Также определена площадь под ROC-кривой (AUC) – 0,77, которая определила качество модели как хорошее (см. рисунок).

Это легло в основу разработанной программы для ЭВМ «Оценка факторов риска персистирующей папилломавирусной инфекции у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией» (регистрация №2018617537 от 26.06.2018). Таким образом, представленная модель может быть внедрена в деятельность практического здравоохранения в виде компьютерной программы для прогнозирования персистенции ВПЧ у пациенток с CIN. Эта модель построена с учетом данных пациенток, включенных в исследование, и может быть усовершенствована при расширении объема выборки и доказательной базы персистенции ВПЧ.

Учитывая риск рецидивирования CIN после лечения, достигающего 3–14% по данным литературы и 9,52% – по нашим данным, кестирование должно выполняться в обязательном порядке после лечения. В соответствии с клиническими рекомендациями среди показаний к ВПЧ-тесту – оценка эффективности лечения и мониторинга больных после лечения, оценка эффективности эксцизионного лечения при HSIL, CIN II/III [14]. Показано динамическое

наблюдение в течение года, включая кювет. Оценка эффективности лечения HSIL проводится через 6 и 12 мес после деструкции/эксцизии на основании цитологического исследования, ВПЧ-теста и кольпоскопии. Два последовательных отрицательных результата указывают на отсутствие поражения.

Заключение

У пациенток с CIN, ассоциированной с коинфекцией ВПЧ ВР, при клинически значимой вирусной нагрузке и сопутствующей генитальной инфекции повышен риск персистирующего течения ПВИ, что, в свою очередь, повышает риск рецидивирования при CIN II+ и отсутствия регресса при CIN I в отличие от пациенток с CIN без персистенции ВПЧ ВР. Риск рецидивирования CIN при отсутствии элиминации ВПЧ ВР обосновывает необходимость диагностики персистирующей формы ВПЧ-инфекции после лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. The International Agency for Research on Cancer <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/cervix-new.asp>
2. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. [Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Pod red. A.D.Kaprina, V.V.Starinskogo, G.V.Petrovoi. Moscow: MNIIOI im. P.A.Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2018 (in Russian).]
3. Клинышкова Т.В., Турчанинов Д.В., Буян М.С. Эпидемиологические аспекты рака шейки матки в Омской области. *Акуш. и гинекол.* 2018 (2): 102–5. [Klinyshkova T.V., Turchaninov D.V., Buyan M.S. Epidemiologicheskie aspekty raka sheiki matki v Omskoi oblasti. *Akush. i ginekol.* 2018 (2): 102–5 (in Russian).]
4. Абакарова П.Р., Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Донников А.Е. Локальная цитокиотерапия в комплексном лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки. *Гинекология.* 2019; 21 (1): 28–32. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190284 [Abakarova P.R., Prilepskaya V.N., Mezhevitinova E.A., Donnikov A.E. Local cytokine therapy in a comprehensive treatment of HPV-associated cervical diseases. *Gynecology.* 2019; 21 (1): 28–32. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190284 (in Russian).]
5. Клинышкова Т.В., Самосудова И.Б. Взаимосвязь кольпоскопических индексов с экспрессией p16, Ki-67, E7 у больных с CIN. *Акуш. и гинекол.* 2013; 3: 80–84. [Klinyshkova T.V., Samosudova I.B. Vzaimosviaz' kol'poskopicheskikh indeksov s ekspressiei r16, Ki-67, E7 u bol'nykh s CIN. *Akush. i ginekol.* 2013; 3: 80–84 (in Russian).]
6. Mariani L, Sandri MT, Preti M et al. HPV-Testing in Follow-up of Patients Treated for CIN2+ Lesions. *J Cancer* 2016; 7 (1): 107–14.
7. Pirtea L, Grigoras D, Matusz P et al. Age and HPV type as risk factors for HPV persistence after loop excision in patients with high grade cervical lesions: an observational study. *BMC Surg* 2016; 16 (1): 70.
8. Skinner SR, Wheeler CM, Romanowski B. Progression of HPV infection to detectable cervical lesions or clearance in adult women: Analysis of the control arm of the VIVIANE study. *Int J Cancer* 2016; 138 (10): 2428–38.
9. De Vivar AD, Dawlett M, Wang JP et al. Clinical performance of hybrid capture 2 human papillomavirus testing for recurrent high-grade cervical/vaginal intraepithelial neoplasm in patients with an ASC-US Papanicolaou test result during long-term posttherapy follow-up monitoring. *Arch Pathol Lab Med* 2015; 139 (2): 219–24.
10. Клинышкова Т.В., Самосудова И.Б., Турчанинов Д.В. Результаты лечения больных с ВПЧ-ассоциированными цервикальными интраэпителиальными неоплазиями высокой степени тяжести. *Гинекология.* 2012; 4 (14): 23–6.

- [Klinyshkova T.V., Samosudova I.B., Turchaninov D.V. Rezul'taty lecheniia bol'nykh s VPCh-assotsirovannymi tservikal'nymi intraepiteli-al'nymi neoplaziiami vysokoi stepeni tiazhesti. Gynecology. 2012; 4 (14): 23–6 (in Russian).]
11. Chang Y, Duan Y. Analysis of factors associated with recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after loop electrosurgical excision procedure. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2014; 94 (47): 3751–4.
12. Rodriguez-Manfredi A, Alonso I, del Pino M et al. Predictors of absence of cervical intraepithelial neoplasia in the conization specimen. Gynecol Oncol 2013; 128 (2): 271–6.
13. Vriend HJ, Bogaards JA, van Bergen JE et al. Incidence and persistence of carcinogenic genital human papillomavirus infections in young women with or without Chlamydia trachomatis co-infection. Cancer Med 2015; 4 (10): 1589–98.
14. Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака. Клинические рекомендации. М., 2017. [Benign and precancerous diseases of the cervix from the perspective of cancer prevention. Clinical recommendations. Moscow, 2017 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Клинышкова Татьяна Владимировна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: klin_tatyana@mail.ru

Буян Мария Сергеевна – канд. мед. наук, зав. БУЗ ОО «Женская консультация РД №4». E-mail: mam_agata@mail.ru

Tatyana V. Klinyshkova – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: klin_tatyana@mail.ru

Mariia S. Buyan – Cand. Sci. (Med.), Women's Consultation of the Maternity Hospital №4. E-mail: mam_agata@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.09.2019

2019

VIII СЪЕЗД

РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ
СПЕЦИАЛИСТОВ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ
ДИАГНОСТИКИ В МЕДИЦИНЕ
(РАСУДМ) С МЕЖДУНАРОДНЫМ
УЧАСТИЕМ

2–5 октября 2019 года

Крупнейшее мероприятие страны
по ультразвуковой диагностике

Контакты

Регистрация участников
Николай Скибин
reg@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (111)
+7 (929) 646-51-66

Отели, авиа и ж/д билеты
Елена Лазарева
hotel@medievent.ru
+7 (495) 721-88-66 (119)
+7 (926) 095-29-02

Спонсорское участие
Светлана Ранская
Менеджер проекта
svetlana@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (108)
+7 (926) 610-23-74

Аккредитация СМИ
Ирина Савинская
Менеджер по маркетингу
pr@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (125)
+7 (926) 611-23-59

Участие в выставке
Анастасия Князева
Менеджер по работе с клиентами
knyazeva@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (112)
+7 (926) 611-23-94

ПРОВОДИТСЯ ОДИН РАЗ
В ЧЕТЫРЕ ГОДА

МВЦ «Крокус Экспо»
Мякинино 

Подробнее на сайте:
www.rasudm.org, www.mediexpo.ru