

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, ассоциированная с вирусом папилломы человека, в условиях йодного дефицита

И.В. Сахаутдинова¹✉, <https://orcid.org/0000-0002-2908-8275>, akgin1@bashgmu.ru

А.У. Хамадьянова¹, <https://orcid.org/0000-0001-6197-195X>, Khamadyanova76@mail.ru

Р.Б. Балтер¹, <https://orcid.org/0000-0001-6724-0066>, r.b.balter@samsmu.ru

Т.В. Иванова², <https://orcid.org/0000-0002-6153-7456>, t.v.ivanova@samsmu.ru

А.Р. Ибрагимова², <https://orcid.org/0000-0002-3676-6935>, a.r.ibragimova@samsmu.ru

¹ Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3

² Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Резюме

Введение. Рак шейки матки занимает одно из ведущих мест в структуре онкологических заболеваний женского населения в условиях дефицита йода на территории Республики Башкортостан. Причиной возникновения принято считать развитие цервикальной интраэпителиальной неоплазии шейки матки (CIN), ассоциированной с высокоонкогенными штаммами вируса папилломы человека (ВПЧ). В статье уделено внимание факторам риска развития предраковых и раковых заболеваний шейки матки и их своевременному лечению.

Цель исследования – оптимизировать диагностику и терапию CIN, ассоциированной с ВПЧ, в условиях дефицита йода в Республике Башкортостан.

Материалы и методы. В нашем исследовании приняли участие 256 женщин в возрасте от 21 до 45 лет с выявленной CIN I, ассоциированной с ВПЧ. Первый этап лечения является предоперационным и проводится в амбулаторных условиях. На 2-м этапе больным был предложен радиоволновой метод хирургического лечения шейки матки.

Результаты и обсуждение. При анализе результатов видеокольпоскопии установили, что средние сроки эпителизации шейки матки после деструктивного воздействия зависели от возраста и давности заболевания. Так, в группе пациенток от 21 до 38 лет полная эпителизация шейки матки отмечена к 40-м сут. в 72%, а в группе 39–45 лет – на 40-е сут. в 62% случаев. Спустя 70 дней после окончания терапии полная элиминация вируса отмечена у 236 пациенток из 256 наблюдений (92%).

Заключение. Проведенное исследование доказывает эффективность применения комплексного лечения больных с CIN, ассоциированной с ВПЧ.

Ключевые слова: рак шейки матки, цервикальная интраэпителиальная неоплазия шейки матки, дефицит йода, вирус папилломы человека

Для цитирования: Сахаутдинова И.В., Хамадьянова А.У., Балтер Р.Б., Иванова Т.В., Ибрагимова А.Р. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, ассоциированная с вирусом папилломы человека, в условиях йодного дефицита. *Медицинский совет.* 2021;(13):216–222. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-216-222>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Human papillomavirus-associated cervical intraepithelial neoplasia in the presence of iodine deficiency

Indira V. Sahautdinova¹✉, <https://orcid.org/0000-0002-2908-8275>, akgin1@bashgmu.ru

Aida U. Khamadianova¹, <https://orcid.org/0000-0001-6197-195X>, Khamadyanova76@mail.ru

Regina B. Balter¹, <https://orcid.org/0000-0001-6724-0066>, r.b.balter@samsmu.ru

Tatiana V. Ivanova², <https://orcid.org/0000-0002-6153-7456>, t.v.ivanova@samsmu.ru

Alina R. Ibragimova², <https://orcid.org/0000-0002-3676-6935>, a.r.ibragimova@samsmu.ru

¹ Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia

² Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia

Abstract

Introduction. Cervical cancer holds one of the top positions in the oncological diseases ranking among the female population in the presence of iodine deficiency in the territory of the Republic of Bashkortostan. It's commonly believed that it is caused by the development of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) associated with highly oncogenic strains of the human papillomavirus (HPV). The article pays special attention to the risk factors for the development of precancerous and cancerous diseases of the cervix and their timely treatment.

The aim of the study was to improve the diagnosis and therapy of HPV-associated CIN in the presence of iodine deficiency in the Republic of Bashkortostan.

Materials and methods. 256 women aged between 21 and 45 years with identified HPV-associated CIN I were enrolled in our study. The first stage of treatment known as preoperative was carried out in the outpatient setting. At stage 2, the patients were offered a radio-wave surgery treatment of the cervix.

Results and discussion. The video colposcope analysis showed that the average time of epithelialization of the cervix after exposure to the destruction depended on the age and duration of the disease. For instance, complete epithelialization of the cervix in the group of patients aged between 21 to 38 years was reported in 72% of cases by Day 40, and in 62% of cases in the group of 39–45 years old on Day 40. The complete elimination of the virus was observed in 236 patients out of 256 cases (92%) 70 days after the end of therapy.

Conclusion. The study proves the effectiveness of the combination treatment of patients with HPV-associated CIN.

Keywords: cervical cancer, cervical intraepithelial neoplasia (CIN), iodine deficiency, human papillomavirus (HPV)

For citation: Sahautdinova I.V., Khamadianova A.U., Balter R.B., Ivanova T.V., Ibragimova A.R. Human papillomavirus-associated cervical intraepithelial neoplasia in the presence of iodine deficiency. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(13):216–222. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-216-222>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Республика Башкортостан (РБ) является одним из неблагоприятных регионов Российской Федерации по содержанию йода [1, 2]. По данным Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии, по состоянию на начало 2018 г. фактическое среднее потребление йода жителем России в три раза меньше установленной Всемирной организацией здравоохранения нижнепороговой нормы (150–250 мкг) и составляет всего 40–80 мкг в день. При этом ежегодно в специализированной эндокринологической помощи нуждаются более 1,5 млн взрослых и 650 тыс. детей с заболеваниями щитовидной железы, основная причина которых – недостаток йода. Проведенные исследования в РБ, и в частности в Уфе, также доказывают наличие в регионе йодного дефицита различной степени тяжести. Известно, что йоддефицитные состояния приводят к различным нарушениям репродуктивной функции, полового и физического развития [3, 4]. Так, тиреоидные гормоны непосредственно влияют на метаболизм эстрогенов, оказывая тормозящее влияние на фолликулостимулирующую функцию гипофиза и активирующее влияние на лютеинизирующую функцию [4]. В условиях дефицита йода усиливается синтез эстрогенов, что обуславливает их пролиферативный эффект на многослойный плоский эпителий шейки матки [4, 5]. Все это приводит к постепенному замещению цилиндрического эпителия многослойным плоским в зоне трансформации и развитию диспластических процессов в зоне интраэпителиальных изменений [6, 7]. Также следует отметить, что дефицит йода ведет к недостаточной функциональной активности щитовидной железы, что снижает иммунную резистентность организма и способствует инфицированию, а также длительному персистированию ВПЧ в эпителии шейки матки [7]. Персистирующая ВПЧ-инфекция приводит к тому, что геном вируса встраивается в геном клетки, способствует повышенной экспрессии онкопротейнов E5-E7. Эти субстанции способствуют дальнейшему гене-

тическому повреждению и нарушению иммунного ответа [8, 9]. Таким образом, вирусы ВПЧ, обладающие высокоонкогенным потенциалом (16, 18, 31, 33), приводят к развитию CIN II, CIN III и микроинвазивному раку шейки матки [6, 7, 10–12].

Рак шейки матки является четвертым, наиболее распространенным онкологическим заболеванием, поражающим женщин во всем мире [7, 13]. В 2018 г. зарегистрировано 570 000 новых случаев и 311 000 случаев смерти от рака шейки матки, на долю которого в структуре общей смертности от онкологических заболеваний приходится 3,3% всех случаев¹ [14]. Половина случаев рака шейки матки диагностируется у женщин, не проходивших регулярный скрининг, что свидетельствует о высокой ценности прохождения обследования для ранней диагностики предраковых и раковых заболеваний [15–18]. В 2019 г. в Республике Башкортостан Республиканским медико-генетическим центром было выявлено 234 случая дисплазий, включая *carcinoma in situ*, являющуюся фоновым заболеванием для развития РШМ. Процент выявляемости составил 2,3%, что является высоким показателем (в 2017–2018 гг. – 0,5%). В связи с этим Минздрав Башкирии в 2020 г. намерен запустить в рамках национального проекта «Здравоохранение» пилотный проект, на основании которого предполагается проводить двухэтапный скрининг рака шейки матки при диспансеризации женщин от 30 до 65 лет^{2,3,4}. Комбинированный ВПЧ-скрининг включает следующие этапы:

¹ ВОЗ. Вирус папилломы человека (ВПЧ) и рак шейки матки: информационный бюллетень [Электронный ресурс]. Февраль. 2018 г. Режим доступа: [http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer).

² Национальный проект «Здравоохранение»: [утв. президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24 декабря 2018 г. №16]. Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72085920>.

³ Постановление Правительства Республики Башкортостан 28 июня 2019 г. №382 (ред. от 30.09.2019 №594) «Об утверждении региональной программы Республики Башкортостан «Борьба с онкологическими заболеваниями». Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/561420632>.

⁴ Федеральный проект «Борьба с онкологическими заболеваниями»: [приложение к протоколу заседания проектного комитета по национальному проекту «Здравоохранение» от 14.12.2018 г. №3]. Режим доступа: <https://base.garant.ru/72980178/>; <https://base.garant.ru/72980178>.

1-й этап – ВПЧ-тестирование с использованием ПЦР в реальном времени, проводимое с целью определения истинной концентрации вирусной ДНК и концентрации клеток в полученном образце [19, 20].

2-й этап – цитологическое исследование, проводимое в случаях положительных результатов ВПЧ-теста на выявление неопластических изменений эпителия шейки матки.

Следует отметить, что скрининговые программы играют важную роль в своевременной диагностике, профилактики, а также правильно подобранной терапии рака шейки матки [21].

У женщин с адекватным иммунным ответом и благоприятным гормональным фоном носительство ВПЧ не пожизненное: в норме ВПЧ самостоятельно элиминируется в 50–60% случаев. Неэффективность функционирования механизмов противовирусной защиты и наличие факторов риска (гиперэстрогения, возраст, курение, иммунодефицитные состояния, промискуитет, сопутствующие патологии шейки матки) приводят к нарушению процессов элиминации вируса и увеличивают вероятность развития рака шейки матки [6, 7, 10, 12, 18, 19].

Основными методами диагностики CIN, ассоциированной с ВПЧ, на сегодняшний день являются:

- объективное (визуальное) исследование;
- расширенное видеовульво- и видеокольпоскопическое исследование;
- цитологическое исследование;
- лабораторная диагностика (ПЦР, тест Digene Capture, ELISA-тест);
- гистологическое исследование [6, 7].

Особое место из вышеперечисленных методик отводится кольпоскопии, цитологическому исследованию цервикальных мазков (PAP-test) и скринингу ВПЧ.

При кольпоскопии могут быть выявлены «атипические» маркеры, потенциально характерные для CIN: ацетобелый эпителий (тонкий, плотный); йоднегативный эпителий; зоны патологической васкуляризации (пунктация, мозаика, атипические сосуды) [6, 10, 12, 19].

ПАП-тест в растворе или жидкостная цитология с компьютерным анализом полученных образцов остается основным методом скрининга предраковых процессов многослойного плоского эпителия. Для оценки результатов используется классификация Бетезда – The Bethesda System (TBS) [6, 19].

Также ВПЧ требует верификации с помощью ПЦР с типоспецифическими и видоспецифическими праймерами. Наибольшей диагностической ценностью обладает метод количественной оценки риска малигнизации (ПЦР в реальном времени) – тест Digene Capture. Digene Hybrid Capture II (метод «двойной генной ловушки») позволяет определить ту критическую концентрацию вируса (вирусную нагрузку), которая напрямую связана с риском малигнизации [6, 20].

Еще одним важным методом диагностики ВПЧ-инфекции является метод ИФА с определением в крови антител против вирусоспецифических протеинов Е6, Е7, наличие которых является маркером текущей инфекции

(ELISA-тест с высокоочищенными рекомбинантными протеинами Е6 и Е7) [20].

На основе всего вышеперечисленного выделяют следующие принципы лечения CIN, ассоциированной с ВПЧ [6, 7]:

1) консервативное лечение: противовирусные препараты и иммуномодуляторы;

2) хирургическое:

Cin I: использование CO₂-лазера, плазменной хирургии, радиоволновой хирургии;

Cin II: конусовидная электроэксцизия;

Cin III: гистерэктомия, высокая ампутация шейки матки.

На сегодня наибольшую актуальность приобретает выбор адекватного лечения пациенток с CIN, ассоциированной с ВПЧ. Лечение включает два компонента: хирургическое вмешательство и медикаментозную терапию. Комплексное лечение проводится тем пациенткам, которым выполняются органосберегающие операции. Оправданна трехэтапная терапия пациенток с CIN, ассоциированной с ВПЧ, при выполнении органосберегающего хирургического вмешательства в комплексе с противовирусной и иммуностимулирующей терапией.

Первый этап – предоперационная подготовка. Пациентки проходят обследования амбулаторно: ВПЧ-тест, цитологическое исследование, ПЦР, бактериоскопия мазка, бактериологическое исследование. «Атипические» маркеры кольпоскопической картины, характерные для CIN: белый (ацетобелый) эпителий (тонкий, плотный); йоднегативный эпителий; зоны патологической васкуляризации (пунктация, мозаика, атипические сосуды), кольпоскопическая картина, подозрительная на инвазивную карциному.

Учитывая результаты обследования, кольпоскопическое заключение, выставляется заключительный диагноз.

На втором этапе проводится хирургическое лечение с целью непосредственного удаления патологического участка шейки матки. В своем исследовании авторами использован радиоволновой метод хирургии (аппарат «ФОТЕК Е81М»), являющийся эффективным при лечении Cin I, ассоциированной с ПВИ. Предпочтение данному методу было отдано по следующим причинам: возможное проведение экспресс-санации ультразвуковым, кавитационным аппаратом АУЗХ-100 «ФОТЕК»; однократное, бесконтактное воздействие на очаг поражения без вовлечения в процесс здоровых тканей, щадящая деструкция (вапоризация) патологических участков.

Третий этап – послеоперационная противорецидивная терапия с применением противовирусных и иммуномодулирующих средств.

Через 3 мес. после проведенного комплексного лечения назначается повторный осмотр, включающий ВПЧ-тестирование, цитологическое исследование и видеокольпоскопию.

Выбранная тактика ведения и лечения пациенток с CIN, ассоциированной с ВПЧ, соответствует российским клиническим рекомендациям 2017 г. [22].

Цель исследования: выявление и комплексное лечение пациенток с CIN, ассоциированной с ВПЧ (анализ методов и исходов лечения), в условиях дефицита йода в Республике Башкортостан.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Авторами работы было проведено комплексное обследование и лечение 256 пациенток с CIN, ассоциированной с ВПЧ, в возрасте от 21 до 45 лет (средний возраст $32,3 \pm 2,1$ года). Ведущими критериями включения в исследование являлись: репродуктивный и поздний репродуктивный возраст; отсутствие Cln II, III и/или других показаний к гистерэктомии, ампутации шейки матки; отсутствие рецидивов ВПЧ после ранее проведенного лечения.

У всех пациенток получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

В собственном исследовании авторами использовался трехэтапный комплексный метод лечения пациенток с Cln I, ассоциированной с ВПЧ.

Первый этап представляет собой предоперационную подготовку.

Амбулаторное исследование первого этапа включало следующие диагностические мероприятия:

- сбор анамнеза (замершие беременности, аборты, патологические роды);
- клинико-лабораторное обследование;
- видеовульвоскопия и видеокольпоскопия;
- бактериоскопическое исследование отделяемого из влагалища и шеечного канала;
- цитологическое исследование соскобов шейки матки и цервикального канала методом жидкостной цитологии BD SurePath FocalPoint с окраской по Папаниколау.

Проводили ВПЧ-скрининг путем ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени, а также качественный и количественный мультиплексный анализ. При помощи комплекта реагентов HPV квант-21 выявляли, титровали и количественно определяли ДНК ВПЧ. Клинически значимая концентрация вируса составляла не менее 10^3 копий ДНК ВПЧ на образец. На основе результатов обследования, кольпоскопического заключения (обнаружение «атипических» маркеров) выставлялся заключительный диагноз.

Вторым этапом применялось хирургическое лечение с целью удаления патологической ткани шейки матки (метод деструктивного воздействия на измененный эпителий) у пациенток с Cln I репродуктивного возраста. В исследовании авторами применялся радиоволновой метод (аппарат «ФОТЕК Е81М») в условиях малой операционной: в асептических условиях шейка матки обнажалась в зеркалах, производилась экспресс-санация ультразвуковым кавитационным аппаратом АУЗХ-100 «ФОТЕК». Эксцизию проводили аппаратом «ФОТЕК Е81М». Клинический диагноз выставляли после получения гистологического заключения.

Результаты исследования обработаны с применением программ статистического анализа Microsoft Excel 2007 и пакета программ Statistica 10.0. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали меньше или равным 0,05.

В конце ознакомления с методами лечения пациенткам было предложено ответить на четыре вопроса:

1) в описании лечения патологии шейки матки вам все понятно?

2) не осталось ли сомнений в успехе лечения?

3) пациентка ознакомлена и уверена в результате лечения,

4) сомневается в методе лечения заболевания шейки матки и не уверена в хорошем исходе.

В результате анкетирования (опроса) мы разделили пациенток на две группы (1-й и 2-й варианты ответов):

1-й вариант: пациентка ознакомлена и уверена в результате лечения;

2-й вариант: сомневается в методе лечения шейки матки и не уверена в хорошем исходе.

За утвердительный ответ принимался только вариант «да», итоговую сумму положительных ответов выражали в процентах от числа опрошенных. Достоверность различия оценивали по методу χ^2 (кси-квадрат). Различия считали статистически значимым при $p < 0,05$.

В ходе произведенных расчетов было вычислено значение χ^2 по методу Пирсона, которое составило 11,39. По табл. 1 найдено критическое значение этого показателя, которое при уровне значимости $p < 0,05$ и числе свободы 1 составило 3,841. Сравнивая полученное значение критерия кси-квадрата с критическим ($11,39 > 3,841$), было установлено, что зависимость статистически значима. Уровень значимости данной взаимосвязи соответствует $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнительном анализе результатов лечения групп пациенток имеется положительная корреляция между возрастом и длительностью CIN, ассоциированной с ВПЧ, с одной стороны, и эффективностью лечения патологии – с другой. Так, при анализе результатов видеокольпоскопии обнаружили определенную закономерность: средние сроки эпителизации шейки матки после деструктивного воздействия зависели от возраста пациентки и давности заболевания. Сроки контроля лечения: 40–60–90 дней от момента окончания лечения. В группе пациенток от 21 года до 38 лет в результате лечения

● **Таблица 1.** Результат опроса (в %), проведенного в начале лечения

● **Table 1.** Results of the survey (%) conducted at the beginning of the treatment

Анкетирование (вопрос)	1-й вариант	2-й вариант
В описании лечения патологии шейки матки вам все понятно?	86	25
Не осталось ли сомнений в успехе лечения?	79	24*
Пациентка ознакомлена и уверена в результате лечения	67	15*
Сомневается в методе лечения заболевания шейки матки и не уверена в хорошем исходе	13	14
Опрошено	256	78

* $p < 0,05$ между разными вариантами ответов.

радиоволновым методом к 40-м сут. в 72% наблюдений отмечена полная эпителизация шейки матки, а в группе 39–45 лет – полная эпителизация на 40-е сут. в 62% случаев. К 60-м сут. после вмешательства это соотношение составило 92 и 78% соответственно ($p < 0,05$) (рис. 1).

Огромное значение авторы уделили важному этапу послеоперационного ведения больных – поэтапной консервативной терапии исследуемых пациенток. В результате полной элиминации вируса отмечено в 236 из 256 наблюдений (92%) – на 70-е сут. после окончания терапии.

В ходе повторных расчетов на основании данных опроса, проведенного после хирургического лечения радиоволновым методом, значение критерия χ^2 Пирсона составило 14,51, а критическое значение этого показателя при уровне значимости $p < 0,05$ и числе свободы 1 составило 3,841. При сравнении полученных значений вышеперечисленных показателей ($14,51 > 3,841$) было установлено, что зависимость статистически значима. Уровень значимости данной взаимосвязи соответствует $p < 0,05$.

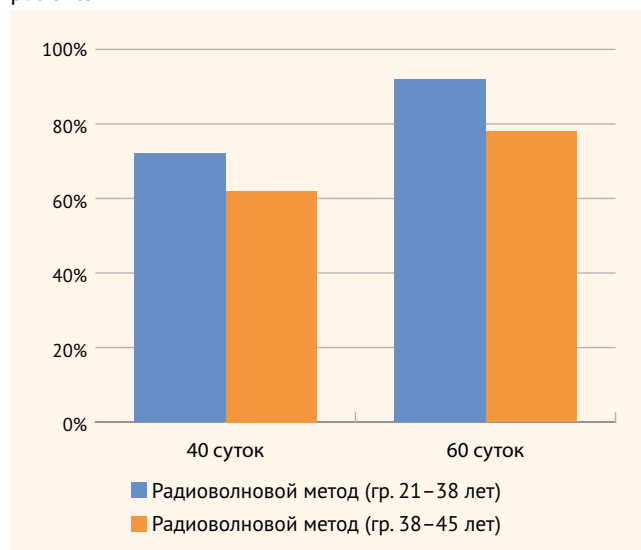
По результатам анкетирования, анализа ответов 1-й и 2-й групп пациенток нужно отметить, что подготовленность к комплексному лечению патологии шейки матки, своевременное обследование пациенток 1-й группы статистически значимы в отличие от 2-й группы. Уровень значимости данной взаимосвязи соответствует $p < 0,05$.

Третий этап комплексной терапии – послеоперационное противорецидивное лечение, заключающееся в применении противовирусных и иммуномодулирующих препаратов.

Спустя три месяца после проведенного лечения был назначен повторный осмотр у гинеколога с проведением ВПЧ-тестирования, цитологического исследования и кольпоскопии.

● **Рисунок.** Средние сроки эпителизации шейки матки после применения радиоволнового метода в разных возрастных группах пациенток

● **Figure.** A mean time of cervical epithelization following the use of the radio-wave method in different age groups of patients



● **Таблица 2.** Результаты опроса (в %), проведенного в конце лечения

● **Table 2.** Results of the survey (%) conducted at the end of the treatment

Анкетирование (вопрос)	1-й вариант	2-й вариант
В описании лечения патологии шейки матки вам все понятно?	96	19
Не осталось ли сомнений в успехе лечения?	83	20*
Пациентка ознакомлена и уверена в результате лечения	77	20***
Сомневается в методе лечения заболевания шейки матки и не уверена в хорошем исходе	13	7***
Опрошено	256	78

* $p < 0,05$ между разными вариантами ответов;

** $p < 0,05$ с результатами первого опроса.

Основным показателем эффективности трехэтапного комплексного лечения пациенток была оценка персистенции ВПЧ. Спустя 70 дней после окончания терапии полная элиминация вируса отмечена у 236 пациенток из 256 наблюдений (92%).

На протяжении всего исследования проводилась коррекция питания пациенток: в качестве источника органического йода в рацион были включены морские водоросли (бурые водоросли рода фукус 646 мкг/г, цельная ламинария 1 742 мкг/г).

ВЫВОДЫ

CIN, ассоциированная с ВПЧ, диагностика, лечение – важная медико-социальная проблема в Республике Башкортостан. В статье особое внимание уделено этиопатогенезу CIN в условиях йодного дефицита в Республике Башкортостан, двухэтапному скринингу ВПЧ-инфекции. Авторами предложен трехэтапный комплексный метод лечения CIN I при наличии аномальной кольпоскопической картины. После предоперационной подготовки проводилась щадящая деструкция (вапоризация) патологических участков радиоволновым методом. Медикаментозный (послеоперационный) этап является обязательным в комплексном лечении. Так, спустя 70 дней после окончания терапии полная элиминация вируса отмечена у 236 пациенток из 256 наблюдений (92%). Все пациентки придерживались сбалансированного питания с оптимальным содержанием микроэлементов (особенно органическим йодом). Также с ними были проведены беседы о необходимости использования йодсодержащих препаратов. Проведенное исследование доказывает эффективность применения комплексного лечения больных с CIN, ассоциированной с ВПЧ. Отсутствие рецидивов заболеваний шейки матки в течение двухлетнего периода диспансерного наблюдения является показателем эффективности выбранного метода лечения.



Поступила / Received 25.06.2021
Поступила после рецензирования / Revised 22.07.2021.
Принята в печать / Accepted 22.07.2021

1. Моругова Т.В., Степанова Е.М., Кабанова О.А. Мониторинг йодного дефицита в Республике Башкортостан. *Медицинский альманах*. 2010;(3):108–111. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/monitoring-yodnogo-defitsita-v-respublike-bashkortostan/viewer>.
2. Степанова Е.М., Моругова Т.В., Авзалетдинова Д.Ш., Денисова С.А. Оценка эффективности йодной профилактики в г.Уфе. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2016;11(6):71–75. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-effektivnosti-yodnoy-profilaktiki-v-g-ufe/viewer>.
3. Берхамова Э.А., Узденова З.Х., Шогенова Ф.М., Захохов Р.М., Канцалиева Г.Т., Бичекуева Ф.Х. Особенности физического развития и полового созревания детей в зависимости от йодного дефицита и климатогеографической зоны проживания. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2012;(2):13. Режим доступа: https://child-reprodhealth.ru/ru/articles_repr/186.html?SSr=32013464ed14ffffff27c_07e509190e2002-5cb1.
4. Иванова К.Н., Яшук А.Г., Даутова Л.А. Влияние дефицита йода на репродуктивное здоровье девочек-подростков. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2013;13(6):103–106. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2013/6/031726-61222013622>.
5. Камалова Е.В., Агаркова Л.А., Габитова Н.А. Комплексная оценка состояния репродуктивного здоровья девочек-подростков, проживающих в крупном промышленном и образовательном центре Сибири. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2010;(1):28–34. Режим доступа: https://child-reprodhealth.ru/ru/articles_repr/110.html?SSr=35013464ed14ffffff27c_07e509190e2339-63e2.
6. Давыдов А.И., Шахламова М.Н., Лебедев В.А. Хирургическое и послеоперационное лечение патологии шейки матки, ассоциированной с вирусом папилломы человека. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019;18(1):11–19. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-1-11-19>.
7. Зарочентева Н.В., Джиждихия Л.К. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии: современный взгляд на проблему и пути решения. *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения*. 2016;(4):92–101. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/tservikalnye-intraepitelialnye-neoplazii-sovremennyy-vzglyad-na-problemu-i-puti-resheniya/viewer>.
8. Байрамова Г.Р., Баранов И.И., Ежова Л.С., Трофимов Д.Ю., Припутневич Т.В., Амирханьян А.С., Старинская А.М. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки: возможности ранней диагностики и тактики ведения пациенток. *Доктор.Ру*. 2019;(11):61–67. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-166-11-61-67>.
9. Доброхотова Ю.Э. Имеют ли значение бактериальные инфекции, передающиеся половым путем, в генезе неопластического процесса шейки матки? *РМЖ. Мать и дитя*. 2018;1(1):62–66. Режим доступа: <https://rumedo.ru/uploads/materials/ef648d21e4e33b0f6ad4ecb08d08b798.pdf>.
10. Давыдов А.И., Шахламова М.Н., Лебедев В.А. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, ассоциированная с папилломавирусной инфекцией: патогенетическое обоснование лечения пациенток в репродуктивном периоде. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2018;17(3):66–72. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2018-3-66-72>.
11. Ключарева С.В., Сыдилов А.А., Чупров И.Н., Касаткин Е.В., Гивировский С.Е., Эсавулова Л.Т. и др. Папилломавирусная инфекция: современные представления о патогенезе и лечении. *Клиническая дерматология и венерология*. 2018;17(1):94–103. <https://doi.org/10.17116/klinderma201817194-103>.
12. Хрянин А.А. Как повысить эффективность терапии папилломавирусной инфекции гениталий? *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2017;16(5):51–58. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2017-5-51-58>.
13. Хохлова С.В., Денгина Н.В., Коломиец А.А., Кравец О.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака шейки матки. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2*. 2017;7:158–167. Режим доступа: https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2017/recoms2017_11.pdf.
14. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
15. Rozemijer K., de Kok I.M., Naber S.K., van Kemenade F.J., Penning C., van Rosmalen J., van Ballegoijen M. Offering Self-Sampling to Non-Attendees of Organized Primary HPV Screening: When Do Harms Outweigh the Benefits? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;24(5):773–782. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-14-0998>.
16. Wang J., Elfström K.M., Andrae B., Nordqvist Kleppe S., Ploner A., Lei J. et al. Cervical cancer case-control audit: Results from routine evaluation of a nationwide cervical screening program. *Int J Cancer*. 2020;146(5):1230–1240. <https://doi.org/10.1002/ijc.32416>.
17. Абакарова П.Р. Значение скрининга в диагностике предрака и рака шейки матки. *Эффективная фармакотерапия*. 2014;23:6–9. Режим доступа: <http://applied-research.ru/ru/article/view?id=12205>.
18. Горяева А.Э., Петров Ю.А. Скрининг рака шейки матки. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2018;(4):171–175. Режим доступа: <http://applied-research.ru/ru/article/view?id=12205>.
19. Nayar R., Wilbur D.C. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: A Historical Perspective. *Acta Cytol*. 2017;61(4–5):359–372. <https://doi.org/10.1159/000477556>.
20. Ge Y., Zhong S., Ren M., Ge Y., Mao Y., Cao P. Prevalence of human papillomavirus infection of 65,613 women in East China. *BMC Public Health*. 2019;19(1):178. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-6487-9>.
21. Белоцерковцева Л.Д., Давыдов А.И., Шахламова М.Н., Панкратов В.В. Современные концепции лечения пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2018;17(4):120–124. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2018-4-120-124>.
22. Адамьян Л.В., Артымук Н.В., Ашрафян Л.А., Баранов И.И., Байрамов Г.Р., Белокриницкая Т.Е. и др. *Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиций профилактики рака: клинические рекомендации*. М.; 2017. 54 с. Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/550511771>.

References

1. Morugova T.V., Stepanova E.M., Kabanova O.A. The monitoring of iodine deficiency in Bashkortostan Republic. *Meditsinskiy a'manakh = Medical Almanac*. 2010;(3):108–111. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/monitoring-yodnogo-defitsita-v-respublike-bashkortostan/viewer>.
2. Stepanova E.M., Morugova T.V., Avzaletdinova D.Sh., Denisova S.A. Effectiveness of iodine prophylaxis in Ufa. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana = Bashkortostan Medical Journal*. 2016;11(6):71–75. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-effektivnosti-yodnoy-profilaktiki-v-g-ufe/viewer>.
3. Berkhamova E.A., Uzdenova Z.Kh., Shogenova F.M., Zakhokhov R.M., Kantsaliev G.T., Bichekueva F.Kh. Peculiarities of physical development and puberty in children living in iodine deficient geographic zone. *Reproduktivnoe zdorove detey i podrostkov = Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2012;(2):13. (In Russ.) Available at: <https://elib.pstu.ru/vufind/EdsRecord/edselr,edselr.17910839>.
4. Ivanova K.N., Iashchuk A.G., Dautova L.A. Impact of iodine deficiency on the reproductive health of adolescent females. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2013;13(6):103–106. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2013/6/031726-61222013622>.
5. Kamalova E.V., Agarkova L.A., Gabitova N.A. Complex evaluation of reproductive health condition of adolescent girls living in a big industrial and educational region of Siberia. *Reproduktivnoe zdorove detey i podrostkov = Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2010;(1):28–34. (In Russ.) Available at: https://child-reprodhealth.ru/ru/articles_repr/110.html?SSr=35013464ed14ffffff27c_07e509190e2339-63e2.
6. Davydov A.I., Shakhlovova M.N., Lebedev V.A. Surgical and postoperative treatment of cervical pathology associated with human papillomavirus. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2019;18(1):11–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-1-11-19>.
7. Zarochentseva N.V., Dzhydzhia L.K. Cervical intraepithelial neoplasia: a modern view on the problem and solutions. *Akusherstvo i ginekologiya: Novosti. Mneniya = Obstetrics and Gynecology: News. Opinions. Training*. 2016;(4):92–101. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/tservikalnye-intraepitelialnye-neoplazii-sovremennyy-vzglyad-na-problemu-i-puti-resheniya/viewer>.
8. Bayramova G.R., Baranov I.I., Ezhova L.S., Trofimov D.Yu., Priputnevich T.V., Amirkhanyan A.S., Starinskaya A.M. Squamous Intraepithelial Cervix Lesions: Possible Early Diagnostics and Management. *Doctor.Ru*. 2019;(11):61–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-166-11-61-67>.
9. Dobrokhotova Yu.E. Do bacterial sexually transmitted infections play a role in the genesis of the neoplastic process of the cervix? *RMZh. Mat' i ditya = Russian Journal of Woman and Child Health*. 2018;1(1):62–66. (In Russ.) Available at: <https://rumedo.ru/uploads/materials/ef648d21e4e33b0f6ad4ecb08d08b798.pdf>.
10. Davydov A.I., Shakhlovova M.N., Lebedev V.A. Cervical intraepithelial neoplasia associated with papillomavirus infection: pathogenetic rationale of treating patients during the reproductive period. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2018;17(3):66–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2018-3-66-72>.
11. Klyuchareva S.V., Sydikov A.A., Chuprov I.N., Kasatkin E.V., Givirovskiy S.E., Esavulova L.T. et al. Human papillomavirus infection: current understanding of pathogenesis and treatment. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2018;17(1):94–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma201817194-103>.
12. Khryanin A.A. How to enhance the effectiveness of therapy for genital papillomavirus infection? *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2017;16(5):51–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2017-5-51-58>.
13. Khokhlova S.V., Dengina N.V., Kolomiets A.A., Kravets O.A., Morkhov K.YU., Nechushkina V.M. et al. Practical guidelines for the drug treatment of cervical cancer. *Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii*

- RUSSCO #3s2. = Malignant Tumours. Practical guidelines RUSSCO #3s2. 2017;7:158–167. (In Russ.) Available at: https://rosconcoweb.ru/standarts/RUSSCO/2017/recoms2017_11.pdf.
14. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
 15. Rozemeijer K., de Kok I.M., Naber S.K., van Kemenade F.J., Penning C., van Rosmalen J., van Ballegooijen M. Offering Self-Sampling to Non-Attendees of Organized Primary HPV Screening: When Do Harms Outweigh the Benefits?. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24(5):773–782. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-14-0998>.
 16. Wang J., Elfström K.M., Andrae B., Nordqvist Kleppe S., Ploner A., Lei J. et al. Cervical cancer case-control audit: Results from routine evaluation of a nationwide cervical screening program. *Int J Cancer.* 2020;146(5):1230–1240. <https://doi.org/10.1002/ijc.32416>.
 17. Abakarova P.R. The value of screening in the diagnosis of precancer and cervical cancer. *Effektivnaja farmakoterapija = Effective Pharmacotherapy.* 2014;23:6–9. (In Russ.) Available at: <http://applied-research.ru/ru/article/view?id=12205>.
 18. Goryaeva A.E., Petrov Yu.A. Cervical cancer screening. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Fundamental Research.* 2018;(4):171–175. (In Russ.) Available at: <http://applied-research.ru/ru/article/view?id=12205>.
 19. Nayar R., Wilbur D.C. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: A Historical Perspective. *Acta Cytol.* 2017;61(4–5):359–372. <https://doi.org/10.1159/000477556>.
 20. Ge Y., Zhong S., Ren M., Ge Y., Mao Y., Cao P. Prevalence of human papillomavirus infection of 65,613 women in East China. *BMC Public Health.* 2019;19(1):178. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-6487-9>.
 21. Belotserkovtseva L.D., Davydov A.I., Shakhlamova M.N., Pankratov V.V. Modern conception of treatment of patients with cervical intraepithelial neoplasia associated with papillomavirus infection. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2018;17(4):120–124. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2018-4-120-124>.
 22. Adamyan L.V., Artyuk N.V., Ashrafyan L.A., Baranov I.I., Bayramov G.R., Belokrinnitskaya T.E. et al. *Benign and precancerous diseases of the cervix from the perspectives for cancer prevention: clinical guidelines.* Moscow, 2017. 54 p. (In Russ.) Available at: <http://docs.cntd.ru/document/550511771>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Сахавудинова И.В., Хамадиянова А.У.

Написание текста – Хамадиянова А.У.

Обзор литературы – Хамадиянова А.У., Балтер Р.Б., Сахавудинова И.В.

Статистическая обработка – Ибрагимова А.Р.

Анализ материала – Сахавудинова И.В., Иванова Т.В.

Редактирование – Балтер Р.Б., Ибрагимова А.Р.

Contribution of authors:

Concept of the article – Indira V. Sahautdinova, Aida U. Khamadianova,

Text development – Aida U. Khamadianova

Literature review – Aida U. Khamadianova, Regina B. Balter, Indira V. Sahautdinova

Statistical processing – Alina R. Ibragimova

Material analysis – Indira V. Sahautdinova, Tatiana V. Ivanova

Editing – Regina B. Balter, Alina R. Ibragimova

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Обмен исследовательскими данными: данные, подтверждающие выводы исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Research data sharing: derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on request after the Principal Investigator approval.

Информация об авторах:

Сахавудинова Индира Венеровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №1, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; akgin1@bashgmu.ru

Хамадиянова Аида Ульфатовна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №1, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; Khamadyanova76@mail.ru

Балтер Регина Борисовна, д.м.н., заведующая кафедрой ультразвуковой диагностики института последипломного образования, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; r.b.balter@samsmu.ru

Иванова Татьяна Владимировна, к.м.н., доцент кафедры ультразвуковой диагностики института последипломного образования, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; t.v.ivanova@samsmu.ru

Ибрагимова Алина Ришатовна, к.м.н., доцент кафедры ультразвуковой диагностики института последипломного образования, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; a.r.ibragimova@samsmu.ru

Information about the authors:

Indira V. Sahautdinov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; akgin1@bashgmu.ru.

Aida U. Khamadianova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; Khamadyanova76@mail.ru.

Regina B. Balter, Dr. Sci. (Med.), Head of Department of Ultrasound Diagnostics, Institute of Post-Graduate Education, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; r.b.balter@samsmu.ru.

Tatiana V. Ivanova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Ultrasound Diagnostics, Institute of Post-Graduate Education, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; t.v.ivanova@samsmu.ru.

Alina R. Ibragimova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Ultrasound Diagnostics, Institute of Post-Graduate Education, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; a.r.ibragimova@samsmu.ru.