

DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2022-9-4-239-246>

# Отдалённый эффект применения противовирусной терапии цервикальных интраэпителиальных неоплазий II степени

О.П. Виноградова<sup>1</sup>, Н.А. Андреева<sup>2</sup>, О.В. Епифанова<sup>1</sup>, О.И. Артёмов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал Российской медицинской академии последипломного образования, Пенза, Российская Федерация;

<sup>2</sup>Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва, Саранск, Российская Федерация;

<sup>3</sup>Пензенский государственный университет, Медицинский институт, Пенза, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

**Введение.** Для предсказания исхода цервикальной интраэпителиальной неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) и построения индивидуального прогноза в настоящее время изучается продукция многих молекулярных маркеров при разных её степенях. Однако чётких критериев течения неоплазии пока не существует.

**Цель исследования** — оценка эффективности применения иммуномодулятора с противовирусным действием Аллокина-альфа (Аллоферона) при лечении цервикальной интраэпителиальной неоплазии средней степени тяжести с позиции длительного наблюдения.

**Дизайн:** проспективное исследование.

**Материалы и методы.** Обследовано 86 женщин репродуктивного возраста с цервикальной интраэпителиальной неоплазией II степени тяжести (CIN II), ассоциированной с вирусом папилломы человека (ВПЧ). В группе женщин с CIN II всем пациенткам проведено эксцизионное лечение с иссечением поражённого участка. Согласно дизайну исследования, 43 женщины после эксцизии находились под медицинским наблюдением (группа Ia), а у 43 участниц хирургическое лечение проведено на фоне применения исследуемого препарата (группа Ib). Оценку эффективности выбранной терапии проводили через 3, 12 и 18 мес посредством цитологического и кольпоскопического исследований, но основными критериями эффективности лечения было отсутствие ВПЧ или уменьшение вирусной нагрузки ниже значимых величин, а также отсутствие рецидивирования патологического процесса.

**Результаты.** Использование комбинации эксцизии и Аллокина-альфа (Аллоферона) продемонстрировало значительные преимущества по сравнению с монохирургическим лечением.

**Заключение.** Полученные в ходе проведённых исследований данные свидетельствуют о высокой элиминации ВПЧ и снижении вероятности рецидива после эксцизионного лечения у пациенток с CIN II на фоне применения препарата Аллокин-альфа (Аллоферон).

**Ключевые слова:** цервикальная интраэпителиальная неоплазия; рак шейки матки; вирус папилломы человека; высокий онкогенный риск; вирусная нагрузка.

## Как цитировать:

Виноградова О.П., Андреева Н.А., Епифанова О.В., Артёмов О.И. Отдалённый эффект применения противовирусной терапии цервикальных интраэпителиальных неоплазий II степени // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2022. Т. 9, № 4. С. 239–246.

doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-4-239-246

DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2022-9-4-239-246>

## Long-term effect of antiviral therapy for grade II cervical intraepithelial neoplasia

Ol'ga P. Vinogradova<sup>1</sup>, Natal'ya A. Andreeva<sup>2</sup>, Ol'ga V. Epifanova<sup>1</sup>, Ol'ga I. Artemova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Penza Institute of Advanced Training of Doctors — Branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Penza, Russian Federation;

<sup>2</sup>Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russian Federation;

<sup>3</sup>Penza State University, Medical Institute, Penza, Russian Federation

### ABSTRACT

**BACKGROUND:** The production of many molecular markers at different grades of cervical intraepithelial neoplasia is currently being studied to predict the outcome of the disease and build an individual prognosis. However, no clear criteria for the course of neoplasia are available at this time.

**AIM:** This study aimed to assess the efficiency of the antiviral immunomodulator Allokin-alpha (Alloferon) in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia of moderate severity from the perspective of long-term follow-up.

**DESIGN:** Prospective study.

**MATERIALS AND METHODS:** We examined 86 women of reproductive age with grade II cervical intraepithelial neoplasia (CIN II) associated with human papillomavirus (HPV). In the CIN II group, all patients underwent excision of the affected area. According to the study design, 43 women were followed up after excision (Group 1a), while 43 participants were treated surgically and used the study drug (Group 1b). By cytological and colposcopic examination, the efficiency of the chosen therapy was assessed after 3, 12, and 18 months. However, the main criteria for the efficiency of treatment were the absence of HPV or a decrease in the viral load below significant values and the absence of recurrence of the pathological process.

**RESULTS:** The combination of excision and the use of Allokin-alpha (Alloferon) showed significant advantages over monosurgical treatment.

**CONCLUSIONS:** The data obtained indicate high HPV elimination and reduced probability of recurrence after excisional treatment in patients with CIN II when using Allokin-alpha (Alloferon).

**Keywords:** cervical intraepithelial neoplasia; cervical cancer; human papillomavirus; high oncogenic risk; viral load.

### To cite this article:

Vinogradova OP, Andreeva NA, Epifanova OV, Artemova OI. Long-term effect of antiviral therapy for grade II cervical intraepithelial neoplasia. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2022;9(4):239–246. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-4-239-246

Received: 09.08.2022

Accepted: 30.10.2022

Published: 09.12.2022

## ВВЕДЕНИЕ

Для предсказания исхода цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) и построения индивидуально-го прогноза в настоящее время исследователи изучают продукцию многих молекулярных маркеров при разных её степенях. Однако чётких критериев течения CIN пока не существует. Частота персистирующей инфекции, вызванной вирусом папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска (ВКР), варьирует от 10 до 20–40% в популяции женщин репродуктивного возраста, причём с увеличением возраста степень CIN увеличивается, но рак шейки матки (РШМ) развивается в единичных случаях. Особое внимание уделяется вирусной нагрузке как главному фактору, способствующему дальнейшей агрессии вируса на многослойный плоский эпителий шейки матки [1, 2]. Лёгкие эпителиальные повреждения, к которым относится CIN I, не являются облигатным предраком, и вероятность регрессии в этом случае высока (60–70%) [3, 4]. Наибольший интерес представляет изучение CIN II из-за частого неблагоприятного исхода, ввиду чего важно определять прогнозы персистенции ВПЧ ВКР после проведённой хирургической операции и/или комбинированной терапии.

**Цель работы** — оценить эффективность и целесообразность применения иммуномодулятора с противовирусным действием Аллокина-альфа (Аллоферона) в лечении CIN II при долгосрочном наблюдении.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включили 86 пациенток с CIN II степени молодого возраста по критериям ВОЗ (от 18 до 44 лет), находившихся на амбулаторном лечении в период с 2018 по 2020 год. Средний возраст исследуемых составил  $36,9 \pm 0,5$  года.

Критериями включения в исследование стали: наличие ВПЧ-инфекции; CIN II, подтверждённая гистологически; отсутствие за последние 6 месяцев до начала исследования терапии препаратами, которые могли повлиять на результаты исследования; использование барьерного метода контрацепции; зона трансформации I или II типа; подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Обязательным условием считали заключение о нормоценозе по результатам микроскопического и микробиологического исследований.

Критерии исключения: возраст младше 18 и старше 45 лет; положительный тест на беременность; тяжёлая соматическая патология; приём лекарственных препаратов, которые могли повлиять на исследуемые показатели; невозможность следовать условиям протокола.

Всем больным провели эксцизию поражённой области шеечного эпителия согласно клиническим рекомендациям. При зоне трансформации I типа, полностью располагающейся на эктоцервиксе, независимо от размера, глубина иссечения составляла не менее 7 мм, при зоне

трансформации II типа — до 10 мм [5]. Слепым методом пациенток разделили на две группы. Пациенток группы Ia (43 женщины) оставили под динамическим наблюдением; группу Ib составили 43 пациентки, которым наряду с эксцизией проводили курс неспецифической иммунотерапии препаратом Аллокин-альфа (Аллоферон) (6 инъекций препарата подкожно, через день).

Олигопептидная молекула Аллокина-альфа (Аллоферона) индуцирует выработку интерферона и стимулирует работу системы клеток-киллеров. Применение этого препарата оказывает стимулирующее влияние на процессы распознавания лимфоцитами клеток с различными дефектами, а также ускоряет их естественный лизис.

В комплексное обследование, проведённое каждой пациентке, входило цитологическое исследование мазков с шейки матки, выполненное методом жидкостной цитологии, кольпоскопическое исследование и прицельная мультифокусная биопсия шейки матки для верификации диагноза. Концентрацию ДНК ВПЧ ВКР определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени при помощи диагностического комплекта «АмплиСенс® ВПЧ ВКР скрин-титр-FL». Анализ данных осуществлялся автоматически с использованием программного обеспечения, соответствующего применяемому оборудованию. Результаты определения концентрации ДНК ВПЧ выражались в Ig (ВПЧ на 100 тыс. клеток) и оценивались следующим образом: менее 3 Ig — мало-значимая, от 3 Ig до 5 Ig — клинически значимая, более 5 Ig — повышенная вирусная нагрузка.

Эффективность терапии оценивали на основании цитологических, кольпоскопических, клинических показателей и снижения вирусной нагрузки ниже клинически значимой и/или отсутствию ВПЧ.

Статистическая обработка данных выполнена с применением пакета программ Statistica for Windows v. 10.0.

Исследование проведено в рамках диссертационной работы, в соответствии с этическими и юридическими нормами. Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании и публикацию их медицинских данных. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Пензенского института усовершенствования врачей (протокол № 12 от 17.12.2018).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Применение комбинации эксцизии и препарата Аллокин-альфа (Аллоферон) продемонстрировало значительные преимущества по сравнению с монохирургическим лечением.

При определении ВПЧ в режиме реального времени (real-time) установлено, что в исследуемой группе пациенток с CIN II имело место только сочетание нескольких высокоонкогенных типов ВПЧ. Вирусная нагрузка во всех случаях составила 3–5 Ig или более 5 Ig.

**Таблица 1.** Частота встречаемости серотипов вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска в группах 1а и 1б**Table 1.** Frequency of occurrence of human papillomavirus serotypes of high carcinogenic risk in groups 1a and 1b

Показатель	Серотипы ВПЧ											
	16	18	31	33	35	39	45	51	52	56	58	59
абс.	37	33	1	1	5	6	6	35	1	27	3	2
%	43,02	38,37	1,16	1,16	5,81	6,98	6,98	40,70	1,16	31,40	3,49	2,33
R Спирмена	0,01	−0,09	−0,09	−0,09	0,04	0,72	0,18	−0,05	−0,09	0,03	0,06	0,01
Уровень $p$	0,961	0,386	0,4350	0,4350	0,163	0,486	0,457	0,6349	0,435	0,7555	0,747	0,463

У пациенток с CIN II достоверно чаще определялся ВПЧ 16 типа — в 43,02%, и ВПЧ 51 типа — в 40,70%. Сочетание двух и более генотипов ВПЧ определялось у 79,4% пациенток с CIN II (табл. 1). Вирусная нагрузка составляла в среднем  $4,63 \pm 0,10$  lg ВПЧ на 100 тыс. клеток. Это даёт возможность сделать вывод о значимости нескольких типов ВПЧ и преобладания высокой вирусной нагрузки в развитии патологического процесса в зоне трансформации на шейке матки.

Эффективность выбранной тактики лечения оценивали через 3, 12 и 18 мес посредством цитологического исследования, проведения расширенной кольпоскопии и определения вирусной нагрузки.

Результаты цитологического скрининга и кольпоскопического исследования в группах пациенток через 3 и 12 мес имели положительную динамику и достоверно отличались между собой (табл. 2). Анализ данных кольпоскопического исследования показал уменьшение атипических проявлений в обеих группах, однако реактивация вирусной инфекции может произойти и после проведённой эксцизии, что объясняет единичные случаи появления слабовыраженных изменений (табл. 3).

Оценку статистической достоверности изменений результатов онкоцитологии проводили в соответствии с критериями Уилкоксона–Манна–Уитни.

Всем пациенткам, у которых через 12 мес сохранялась картина CIN II, проводили реэксизию ввиду риска прогрессирования заболевания.

Оценка статистической достоверности изменений результатов кольпоскопического исследования также проводилась в соответствии с критериями Уилкоксона–Манна–Уитни.

В группе 1а (только эксцизия) к 18 месяцам наблюдения у 91% пациенток зафиксировали нормальную кольпоскопическую картину, а реэксизия понадобилась в 24% случаев. В группе 1б благодаря применению Аллокина-альфа (Аллоферона) реэксизия понадобилась только в 9% случаев, при этом нормализация кольпоскопической картины достигнута в 95,34% случаев через 12 мес и в 97,64% случаев через 18 мес.

Изменение вирусной нагрузки прослеживается в обеих группах после проведённого лечения (табл. 4). Оценку статистической достоверности изменений вирусной нагрузки проводили в соответствии с критериями Уилкоксона–Манна–Уитни.

Через 3 мес в группе 1а снижение вирусной нагрузки зафиксировано у 35% пациенток и у 54% вирус не определялся, то есть общая эффективность лечения составила 88%, в то время как в группе 1б (с применением противовирусной терапии) у 14% пациенток вирусная нагрузка

**Таблица 2.** Результаты цитологического исследования в группах 1а и 1б, абс. (%)**Table 2.** Results of cytological examination in groups 1a and 1b, abs. (%)

Результаты цитологии	Группа 1а			Группа 1б			Уровень достоверности		
	3 мес	12 мес	18 мес	3 мес	12 мес	18 мес	$p_1$	$p_2$	$p_3$
NILM	40 (93,02%)	33 (76,75%)	41 (95,4%)	41 (95,4%)	42 (97,7%)	42 (97,7%)	0,0034*	0,0048*	0,0078
LSIL	2 (4,65%)	6 (13,95%)	2 (4,6%)	2 (4,6%)	1 (2,3%)	1 (2,3%)	0,0042*	0,0037*	0,0086
HSIL	1 (2,33%)	4 (9,3%)	—	—	—	—	0,0037*	0,0025*	0,0072

**Примечание.** NILM — интраэпителиальные изменения и злокачественные процессы отсутствуют; LSIL — дисплазия шейки матки I степени; HSIL — диспластические изменения тяжёлой степени. \*Значения, имеющие статистически значимые различия ( $p < 0,05$ );  $p_1$  — достоверность различий между группами 1а и 1б через 3 мес;  $p_2$  — достоверность различий между группами 1а и 1б через 12 мес;  $p_3$  — достоверность различий между группами 1а и 1б через 18 мес.

**Note.** NILM — intraepithelial changes and malignant processes are absent; LSIL — grade I cervical dysplasia; HSIL — severe dysplastic changes. \*Values with statistically significant differences ( $p < 0.05$ );  $p_1$  — reliability of differences between groups 1a and 1b after 3 months;  $p_2$  — reliability of differences between groups 1a and 1b after 12 months;  $p_3$  — reliability of differences between groups 1a and 1b after 18 months.

**Таблица 3.** Результаты кольпоскопического наблюдения в исследуемых группах, абс. (%)**Table 3.** Results of colposcopic observation in the study groups, abs. (%)

Результаты кольпоскопии	Группа Ia			Группа Ib			Уровень достоверности		
	3 мес	12 мес	18 мес	3 мес	12 мес	18 мес	$p_1$	$p_2$	$p_3$
Нормальная кольпоскопическая картина	35 (81,3%)	33 (76,0%)	40 (91,03%)	40 (91,03%)	41 (95,34%)	42 (97,64%)	0,0036*	0,0048*	0,0039*
Нежная мозаика	2 (4,6%)	2 (4,6%)	1 (2,3%)	—	1 (2,3%)	1 (2,3%)	0,0046*	0,0047*	0,0065
Нежная пунктация	3 (6,9%)	4 (9,3%)	2 (4,6%)	1 (2,3%)	1 (2,3%)	—	0,0043*	0,0034*	0,0033
Сочетание мозаики и пунктации	3 (2,3%)	4 (9,3%)	—	2 (4,6%)	—	—	0,0045*	0,0028*	0,0079

\*Значения, имеющие статистически значимые различия ( $p < 0,05$ );  $p_1$  — достоверность различий между группами Ia и Ib через 3 мес;  $p_2$  — достоверность различий между группами Ia и Ib через 12 мес;  $p_3$  — достоверность различий между группами Ia и Ib через 18 мес.

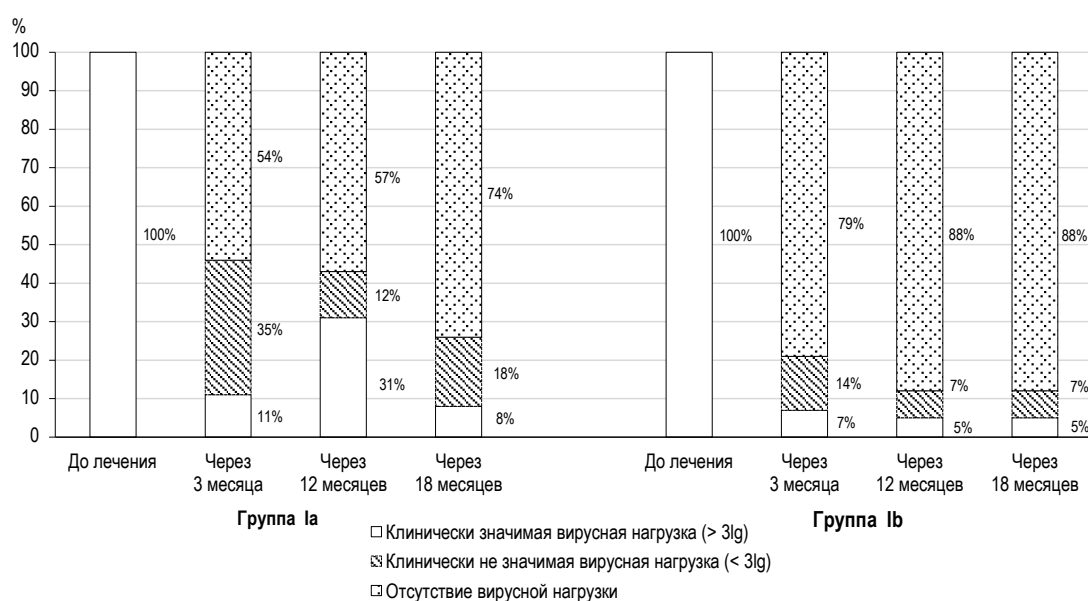
\*Values with statistically significant differences ( $p < 0.05$ );  $p_1$  — reliability of differences between groups Ia and Ib after 3 months;  $p_2$  — reliability of differences between groups Ia and Ib after 12 months;  $p_3$  — reliability of differences between groups Ia and Ib after 18 months.

**Таблица 4.** Результаты изменения содержания вируса папилломы человека и его вирусной нагрузки в исследуемых группах, %**Table 4.** Results of changes in the content of human papillomavirus and its viral load in the study groups, %

Результаты лечения от ВПЧ	Группа Ia			Группа Ib			Уровень достоверности		
	3 мес	12 мес	18 мес	3 мес	12 мес	18 мес	$p_1$	$p_2$	$p_3$
Элиминация вируса	54	57	74	79	88	88	0,037*	0,003*	0,028*
Клинически незначимая вирусная нагрузка	35	12	18	14	7	7	0,005*	0,074	0,0036*
Клинически значимая вирусная нагрузка	11	31	8	7	5	5	0,0481	0,065	0,092

\*Значения, имеющие статистически значимые различия ( $p < 0,05$ );  $p_1$  — достоверность различий между группами Ia и Ib через 3 мес;  $p_2$  — достоверность различий между группами Ia и Ib через 12 мес;  $p_3$  — достоверность различий между группами Ia и Ib через 18 мес.

\*Values with statistically significant differences ( $p < 0.05$ );  $p_1$  — reliability of differences between groups Ia and Ib after 3 months;  $p_2$  — reliability of differences between groups Ia and Ib after 12 months;  $p_3$  — reliability of differences between groups Ia and Ib after 18 months.

**Рис. 1.** Оценка эффективности терапии в группах 1a и 1б.**Fig. 1.** Evaluation of the effectiveness of therapy in groups 1a and 1b.



была ниже клинически значимой, а у 79% обследованных вирус не определялся (суммарно 93%). Через 12 мес в группе Ia уменьшилось число пациенток, у которых отмечено снижение вирусной нагрузки (12%), а отрицательным тест был у 57% (суммарный показатель 69%). В группе Ib у 7% пациенток диагностировано снижение вирусной нагрузки ниже клинически значимой и у 88% не выявлено ВПЧ (суммарно 95%) через 12 и 18 мес. У пациенток группы Ia, в мазках у которых сохранялась цервикальная интраэпителиальная неоплазия, на фоне проведённой повторной эксцизии суммарная эффективность лечения составила через 18 мес 92% (рис. 1).

Полученные результаты свидетельствуют о возможном рецидивировании поражения цервикального эпителия ВПЧ. Таким образом, на фоне применения противовирусного препарата вирус подвергается воздействию иммунной системы [6–8], что позволяет защитить здоровые клетки от воздействия вируса, возможно, сохранившегося в криптах, которые не полностью резецированы при эксцизии [9, 10].

При анализе разных подходов к лечению наиболее благоприятные результаты получены в группе с противовирусным лечением. Возможно, это связано с тем, что при проведении противовирусного лечения происходила медикаментозная активация НК-клеток, которые опосредованно запускали цитокиновые реакции и приводили к прямому лизису заражённых клеток [11, 12]. В то же время у пациенток без противовирусного лечения клетки с ВПЧ были «защищены» от лимфоцитов за счёт блокирования активности НК-клеток [13, 14].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение Аллокина-альфа (Аллоферона) — иммуномодулятора с противовирусным действием в сочетании с эксцизией при лечении цервикальных интраэпителиальных неоплазий II степени повышает эффективность лечения в долгосрочном наблюдении, позволяет снизить риск рецидивирования и применения резекции. На основании результатов данной работы представляется целесообразным включение препарата Аллокин-альфа (Аллоферон) (гистидил-глицил-валил-серил-глицил-гистидил-глицил-

глутаминил-гистидил-глицил-валил-гистидил-глицина) в комплексное лечение пациенток с CIN II.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFO

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Виноградова О.П. — разработка дизайна исследования, обработка, анализ и интерпретация данных, утверждение рукописи для публикации; Епифанова О.В. — отбор, обследование и лечение пациенток, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, обработка, анализ и интерпретация данных; Андреева Н.А. — отбор, обследование и лечение пациенток, обзор публикаций по теме статьи, написание рукописи, обработка, анализ и интерпретация данных; Артёмов О.И. — отбор, обследование и лечение пациенток, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, обработка, анализ и интерпретация данных.

**Author contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. Vinogradova O.P. — development of research design, processing, analysis and interpretation of data, approval of the manuscript for publication; Epifanova O.V. — selection, examination and treatment of patients, review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript, processing, analysis and interpretation of data; Andreeva N.A. — selection, examination and treatment of patients, review of publications on the topic of the article, writing a manuscript, processing, analysis and interpretation of data; Artemov O.I. — selection, examination and treatment of patients, review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript, processing, analysis and interpretation of data.

**Финансирование.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

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

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Competing interests.** The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Трушина О.И., Новикова Е.Г., Шипулина О.Ю., Романюк Т.Н. Вирусная нагрузка ДНК ВПЧ как прогностический фактор злокачественной прогрессии ПВИ // Сборник трудов VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика — 2014» / Под ред. В.И. Покровского. Москва, 2014. Т. 1. С. 207.
2. Виноградова О.П., Андреева Н.А., Епифанова О.В. Вирусная нагрузка как фактор персистенции папилломавирусной инфекции при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях I степе-

ни // Уральский медицинский журнал. 2021. Т. 20, № 4. С. 24–30. doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-4-24-30

3. Минкина Г.Н. Цитологический скрининг рака шейки матки: от традиционного пап-теста к компьютерным технологиям // Акушерство, гинекология и репродукция. 2017. Т. 11, № 1. С. 56–64. doi: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.056-063

4. Гинекология. Национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, И.Б. Манухина. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017.

5. Российское общество специалистов по профилактике и лечению опухолей репродуктивной системы, Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические рекомендации «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки». Москва, 2020. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/597\\_1?ysclid=l9lpzbsa1510874805](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/597_1?ysclid=l9lpzbsa1510874805). Дата обращения: 23.10.2022.
6. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Буянова Н.В., Зыков Е.В. Индукторы интерферонов в комплексной терапии заболеваний шейки матки при персистирующей папилломавирусной инфекции // Акушерство и гинекология. 2018. № 1. С. 121–126. doi: 10.18565/aig.2018.1.121-126
7. Протасов А.Д., Липатов И.С., Костинов М.П., и др. Остроконечные кондиломы аногенитальной области: новый путь решения распространённой проблемы урологии (результаты долгосрочного наблюдения) // Урология. 2016. № 5. С. 47–51.
8. Виноградова О.П., Андреева Н.А., Артёмова О.И., Епифанова О.В. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии II степени: эффективность противовирусной терапии // Доктор.Ру. 2022. Т. 21, № 1. С. 54–58. doi: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-54-58
9. Zhao J., Guo Z, Wang Q., et al. Human papillomavirus genotypes associated with cervical precancerous lesions and cancer in the

- highest area of cervical cancer mortality, Longnan, China // Infect Agent Cancer. 2017. Vol. 12. P. 8. doi: 10.1186/s13027-017-0116-y
10. Артёмова О.И. Оптимизация ведения пациенток с патологиями шейки матки, ассоциированными с вирусом папилломы человека : дис. ... канд. мед. наук. Самара, 2020 . Режим доступа: <https://www.samsmu.ru/files/referats/2020/artymova/dissertation.pdf>. Дата обращения: 30.10.2022.
11. Фириченко С.В., Манухин И.Б., Роговская С.И., Манухина Е.И. «Подводные камни» цервикального скрининга // Доктор.Ру. 2018. № 2 (146). С. 26–34.
12. Ершов В.А. Неоплазии эпителия шейки матки. Санкт-Петербург : Человек, 2016. 200 с.
13. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA Cancer J Clin. 2018. Vol. 68, N 6. P. 394–424. doi: 10.3322/caac.21492
14. Zhang H., Zhang Ya., Zhao H., et al. HPV Infection and Prognostic Factors of Tongue Squamous Cell Carcinoma in Different Ethnic Groups from Geographically Closed Cohort in Xinjiang, China // Biochem Res Int. 2016. Vol. 2016. P. 7498706. doi: 10.1155/2016/7498706

## REFERENCES

1. Trushina OI, Novikova EG, Shipulina OYu, Romanyuk TN. Viral load of HPV DNA as a prognostic factor of malignant progression of papillomavirus infection. Proceedings of the VIII All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation «Molekulyarnaya diagnostika — 2014» / Ed. by V.I. Pokrovsky. Moscow; 2014;1:207. (In Russ).
2. Vinogradova OP, Andreeva NA, Epifanova OV. Viral load as a factor of persistence of papillomavirus infection in cervical intraepithelial neoplasia grade I. *Ural Medical Journal*. 2021;20(4):24–30. (In Russ). doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-4-24-30
3. Minkina GN. Cytological screening of the cervical cancer: from the traditional PAP-test to computer technologies. *Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2017;11(1):56–63. (In Russ). doi: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.056-063
4. Savel'eva GM, Sukhikh GT, Serov VN, Radzinskii VE, Manukhin IB, editors. *Gynecology. National Leadership*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. (In Russ).
5. The Russian Society of Specialists in the Prevention and Treatment of tumors of the Reproductive System, the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Clinical recommendations «Tservikal'naya intraepitelial'naya neoplaziya, eroziya i ekтропион sheiki matki». Moscow; 2022. Available from: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/597\\_1?ysclid=l9lpzbsa1510874805](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/597_1?ysclid=l9lpzbsa1510874805). (In Russ).
6. Radzinsky VE, Ordiyants IM, Buyanova NV, Zykov EV. Interferon inducers in the combination therapy of uterine cervical diseases in persistent human papillomavirus infection. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;(1):121–126. (In Russ). doi: 10.18565/aig.2018.1.121-126
7. Protasov AD, Lipatov IS, Kostinov MP, et al. Anogenital warts: a new way of solving the common problem of urology (results of long-term follow-up). *Urologiya*. 2016;(5):47–51. (In Russ).
8. Vinogradova OP, Andreeva NA, Artemova OI, Epifanova OV. Cervical Stage II Intraepithelial Neoplasia: Antivirals Efficacy. *Doctor.Ru*. 2022;21(1):54–58. (In Russ). doi: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-54-58
9. Zhao J, Guo Z, Wang Q, et al. Human papillomavirus genotypes associated with cervical precancerous lesions and cancer in the highest area of cervical cancer mortality, Longnan, China. *Infect Agent Cancer*. 2017;12:8. doi: 10.1186/s13027-017-0116-y
10. Artemova OI. Optimizatsiya vedeniya patsientok s patologiyami sheiki matki, assotsirovannymi s virusom papillomy cheloveka [dissertation]. Samara; 2020. Available from: <https://www.samsmu.ru/files/referats/2020/artymova/dissertation.pdf>. (In Russ).
11. Firichenko SV, Manukhin IB, Rogovskaya SI, Manukhina EI. Pitfalls in cervical screening. *Doctor.Ru*. 2018;(2):26–34. (In Russ).
12. Ershov VA. *Neoplazii epiteliya sheiki matki*. Saint Petersburg: Chelovek; 2016. 200 p. (In Russ).
13. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. 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. doi: 10.3322/caac.21492
14. Zhang H, Zhang Ya, Zhao H, et al. HPV Infection and Prognostic Factors of Tongue Squamous Cell Carcinoma in Different Ethnic Groups from Geographically Closed Cohort in Xinjiang, China. *Biochem Res Int*. 2016;2016:7498706. doi: 10.1155/2016/7498706

## ОБ АВТОРАХ

**\* Виноградова Ольга Павловна**, д-р мед. наук, профессор;  
адрес: 440060, г. Пенза, ул. Стасова, 8А, Россия;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9094-8772>;  
e-mail: o\_vinogradova69@mail.ru

**Андреева Наталья Анатольевна**, канд. мед. наук, доцент;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2207-7039>;  
e-mail: andreeva\_77@list.ru

**Епифанова Ольга Викторовна**, ассистент;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3961-809X>;  
e-mail: epifanova.vrt@gmail.com

**Артёмова Ольга Игоревна**, канд. мед. наук, доцент;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4996-026X>;  
e-mail: artyomovaolg@gmail.com

## AUTHORS INFO

**\* Ol'ga P. Vinogradova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
address: 8A Stasov str., Penza, 440060, Russian Federation;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9094-8772>;  
e-mail: o\_vinogradova69@mail.ru

**Natal'ya A. Andreeva**, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2207-7039>;  
e-mail: andreeva\_77@list.ru

**Ol'ga V. Epifanova**, MD, Assistant;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3961-809X>;  
e-mail: epifanova.vrt@gmail.com

**Ol'ga I. Artemova**, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4996-026X>;  
e-mail: artyomovaolg@gmail.com

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author