

Беременность, ассоциированная с неинвазивным раком шейки матки. Прогноз для матерей и детей

Е.А. Вербитская¹, А.Ф. Урманчеева^{1,2}, А.С. Артемьева², А.А. Михетько², В.И. Новик²,
И.В. Берлев^{1,2}, Н.А. Микая², Е.А. Ульрих^{1,2,3}

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России;
Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;
Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»;
Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контакты: Елена Александровна Ульрих elenaulrikh@gmail.com

Актуальность сочетания злокачественных опухолей с беременностью возрастает с каждым годом. В первую очередь это связано с отсрочкой деторождения. Так, в 2014 г. средний возраст российских женщин при рождении ребенка составлял 28,1 года, в отличие от 24,9 года в 1995 г. (по данным демографического ежегодника России за 2015 г.). Самой частой онкогинекологической опухолью, сочетающейся с беременностью, является карцинома шейки матки. При этом наиболее распространенной клинической ситуацией является преинвазивный рак шейки матки. Врач и пациент оказываются перед выбором незамедлительного лечения либо сохранения беременности и отсроченного лечения опухоли. В статье проанализирован 17-летний опыт ведения больных неинвазивным раком шейки матки на фоне беременности на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и резюмирована тактика диагностики, лечения и наблюдения таких пациенток.

Ключевые слова: рак шейки матки, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, ЦИН, вирус папилломы человека, ВПЧ, беременность

Для цитирования: Вербитская Е.А., Урманчеева А.Ф., Артемьева А.С. и др. Беременность, ассоциированная с неинвазивным раком шейки матки. Прогноз для матерей и детей. Опухоли женской репродуктивной системы 2018;15(3):71–6.

DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-3-71-76

Non-invasive cervical cancer during pregnancy. Prognosis for mothers and children

Е.А. Verbitskaya¹, А.Ф. Urmancheeva^{1,2}, А.С. Artemyeva², А.А. Mikhethko², В.И. Novik², И.В. Berlev^{1,2}, Н.А. Mikaya², Е.А. Ulrikh^{1,2,3}

¹I.I. Mechnikov North-Western State Medical University Ministry of Health of Russia;
41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia;

²N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
68 Leningradskaya St., Pesochnyi Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

³Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia

The problem of malignant tumors in pregnant women is becoming increasingly relevant in recent years primarily due to the postponement of childbirth. In 2014, the mean age of Russian women at first birth was 28.1 years, whereas in 1995, mean age was 24.9 years (Russian annual demographic report for 2015). Cervical carcinoma (primarily preinvasive) is the most common gynecologic malignancy in pregnant women. The doctor and the patient have to choose between immediate treatment and preservation of pregnancy, and, therefore, delayed anticancer therapy. We analyzed 17-year experience of managing pregnant women with non-invasive cervical cancer followed up in the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, and also summarized the strategy used in the diagnosis, treatment and monitoring of such patients.

Key words: cervical cancer, cervical intraepithelial neoplasia, CIN, human papillomavirus, HPV, pregnancy

For citation: Verbitskaya E.A., Urmancheeva A.F., Artemyeva A.S. et al. Non-invasive cervical cancer during pregnancy. Prognosis for mothers and children. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2018;15(3):71–6.

Введение

Рак шейки матки (РШМ) является самой распространенной гинекологической опухолью, сочетающейся с беременностью. Частота заболеваемости

инвазивным РШМ составляет в среднем 0,8–1,2 случая на 10 тыс. беременностей [1–3]. Для преинвазивного РШМ, или цервикальной интраэпителиальной неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia, CIN),

распространенность выше и в среднем составляет 13 случаев на 10 тыс. беременностей [2]. В 2016 г. в России в возрастной группе 25–29 лет РШМ занимает лидирующую позицию (19,17 %) среди всех онкологических патологий, опережая лимфопролиферативные заболевания и рак молочной железы. В возрастной группе 30–34 года удельный вес РШМ также высок (23,76 %), таким образом, эта опухоль остается на 1-м месте среди всех онкологических заболеваний у молодых женщин [4]. Учитывая увеличение возраста первородящих женщин на протяжении последних десятилетий и перераспределение онкологической заболеваемости в Российской Федерации, биологическое поведение интраэпителиальных поражений шейки матки на фоне беременности требует углубленного изучения.

Материалы и методы

Материалом исследования послужили клинкоморфологические данные 228 пациенток, направленных в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова) Минздрава России с диагнозом «CIN в сочетании с беременностью». Обследование и лечение проведены в период с 2000 по 2017 г. в клинко-диагностическом отделении и отделении малой хирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова».

В исследовании проанализированы анамнестические, клинические данные, изучены амбулаторные карты пациенток, пересмотрены цитологические образцы и гистологические срезы биопсийного материала с использованием патоморфологических классификаций CIN и Bethesda system.

Верификация диагноза и цитологический мониторинг проведены методами традиционного и жидкостного цитологического исследования эпителия экзо- и эндоцервикса. С помощью иммуногистохимического и иммуноцитохимического методов изучены качественные признаки маркеров пролиферативной и антипролиферативной активности Ki-67 и p16 при CIN у беременных женщин. С этой целью гистологическое исследование с иммуногистохимическим анализом проведено на биоптатах шейки матки во время беременности ($n = 23$) и послеоперационном материале ($n = 57$), а именно соскобах из цервикального канала и конусах резецированной шейки матки после родоразрешения или прерывания беременности. Иммуноцитохимический анализ CINtec Plus Cytology на стейнере Ventana (Ventana Medical Systems Inc., США) выполнен на образцах с жидкой средой BD SurePath ($n = 10$). С помощью метода полимеразной цепной реакции выявлена частота инфицирования вирусом папилломы человека (ВПЧ) среди женщин с CIN в сочетании с беременностью. Определен риск

орофарингеальной колонизации ВПЧ у детей от ВПЧ-инфицированных матерей. С этой целью выделена группа детей, родившихся от ВПЧ-инфицированных женщин, страдающих CIN во время беременности, которая представлена 10 новорожденными в возрасте до 2 сут и 20 детьми в возрасте от 1,1 до 3,4 года.

В результате исследования проанализированы течение и исход заболевания во время беременности, после родоразрешения или прерывания беременности.

Результаты и обсуждение

По рекомендациям большинства зарубежных и отечественных экспертов тактика ведения беременных с CIN выжидательная, поскольку частота прогрессирования CIN2–3 (или плоскоклеточное эпителиальное поражение высокой степени – high grade squamous intraepithelial lesion, HSIL) в инвазивный рак после родов варьирует в диапазоне от 1,1 до 3,6 % случаев [5–7], однако ряд авторов регистрируют более высокие показатели – от 5,4 до 13,6 % [3, 8]. По результатам нашего исследования прогрессирование CIN в инвазивный РШМ было выявлено после влагалищных родов лишь у 1 (0,9 %) из 110 женщин с первичным диагнозом CIN3 в сочетании с беременностью. Поэтому всем женщинам с CIN в сочетании с беременностью мониторинг заболевания проводился с помощью цитологического исследования шейки матки во время беременности и после родов с последующим решением вопроса о проведении конизации шейки матки.

Цитологическое исследование является эффективным методом диагностики и мониторинга CIN, что доказано многочисленными исследованиями и признано экспертами Всемирной организации здравоохранения как обязательная процедура в профилактике РШМ. Однако во время беременности диагностическая точность цитологического исследования традиционным методом может быть снижена ввиду гравидарных изменений в эпителии шейки матки, таких как физиологическая гипертрофия, метаплазия призматического эпителия, выраженная васкуляризация, децидуоз стромы. По этой причине в настоящей работе была проведена оценка эффективности цитологического метода исследования. Нами установлена высокая информативность традиционного цитологического исследования как во время беременности, так и после родов. Чувствительность в выявлении CIN составила 95,0–98,7 %, прогностическая ценность положительного результата – 94,9–95,0 %, диагностическая точность метода – 90,5–93,8 %. Таким образом, учитывая высокую информативность исследования, нет необходимости в выполнении конибиопсии для гистологического подтверждения диагноза во время беременности. Работы, выполненные в 1970–80-х годах, свидетельствуют, что конусовидная биопсия во время беременности связана с такими осложнениями, как выкидыш,

кровотечение, преждевременные роды. Частота тяжелого кровотечения составляет от 5,2 до 14 %, выкидыша — от 16,7 до 26,7 %, преждевременных родов и перинатальной смертности — от 3 до 7,3 %, неполного иссечения — 52 %, рецидива заболевания — 89 % [9, 10]. Согласно современным рекомендациям Американского колледжа акушерства и гинекологии, Американского общества по кольпоскопии, европейским рекомендациям, диагностическая эксцизионная процедура рекомендуется только при подозрении на инвазивный опухолевый процесс. Поэтому в настоящее время хирургическое лечение при CIN2–3 во время беременности считается неприемлемым, а тактика ведения ограничена цитологическим мониторингом [11].

Иммунологические методы исследования, на которые возлагаются надежды в дифференциальной диагностике диспластических процессов шейки матки, демонстрируют высокие показатели чувствительности и специфичности. Так, чувствительность иммуноцитохимического исследования с двойным окрашиванием p16^{INK4a}/Ki67 (CINtec Plus Cytology) среди женщин всех возрастов для CIN2⁺ составила 86,7 %, специфичность — 95,2 % [12]. При этом частота положительного результата p16^{INK4a}/Ki-67 была значительно выше и коррелировала с тяжестью интраэпителиального поражения [13]. Чувствительность и специфичность метода были продемонстрированы на основании многоцентровых исследований, однако масштабных исследований по эффективности и применению метода у беременных не представлено. Лишь G. Trutnovsky в 2014 г. в Медицинском университете г. Грац (Австрия) провел ретроспективное экспериментальное иммуноцитохимическое исследование среди беременных женщин с CIN [14]. Стоит отметить, что исследование выполнялось на архивном материале и 1/3 покровных стекол по техническим причинам не были оценены, вероятно, как следствие несовершенной методики. Анализ полученных результатов демонстрировал отсутствие двойного окрашивания маркеров при регрессе CIN и, наоборот, положительный результат теста при персистенции заболевания после родов. Согласно протоколу исследования, описанного в данной работе, под руководством проф. В. И. Новика в «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» был проведен эксперимент по воспроизведению данной методики на архивном материале, однако результаты не были получены, так как архивный материал для данного исследования был неудовлетворительного качества.

По этой причине нами выполнен проспективный анализ иммуноцитохимического исследования методом двойного окрашивания цервикального эпителия с помощью CINtec Plus Cytology на стейнере Ventana (Ventana Medical Systems Inc., США) в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова».

При отрицательном иммуноокрашивании во время беременности в послеродовом периоде наблюдался регресс дисплазии. При положительном двойном окрашивании во время беременности в дальнейшем после родов регистрировалась персистенция либо прогрессирование в пределах CIN. Эффективность иммуноцитохимического метода подтверждена иммуногистохимическим анализом, выполненным на материалах конусов шейки матки через 2–3 мес после родов либо через 2 нед после прерывания беременности по социальным показаниям; также зафиксировано отсутствие окрашивания p16^{INK4a}/Ki-67 в случаях регресса CIN. Следовательно, положительный иммуноцитохимический анализ, выполненный методом двойного окрашивания, обеспечивает объективный результат в выявлении женщин, у которых будет наблюдаться персистенция/прогрессирование CIN, и может быть рекомендован как прогностический маркер развития заболевания, дополняющий традиционное цитологическое исследование.

В течение последних десятилетий многие авторы изучали естественную историю CIN на фоне беременности и после родов, результаты их исследований противоречивы. Так, частота регресса CIN1 после родов колеблется между 32 и 69 %, CIN2–3 — от 16,7 до 70 % [6, 7, 15]. Стоит отметить, что динамика заболевания в течение беременности и после родоразрешения отличалась и в различных возрастных группах. По результатам зарубежных исследований показатель регресса CIN среди женщин младше 25 лет составил 52,6 % (10 случаев из 19) в сравнении с 26,2 % (16 случаев из 61) среди женщин старше 25 лет. Ни одного случая прогрессирования не наблюдалось среди больных в возрасте 25 лет или младше. В группе пациенток с CIN1 регресс наблюдался примерно у 50 % женщин в возрасте 25 лет и младше и в 42,8 % случаев среди пациенток старше 25 лет [8].

В настоящем исследовании изучено биологическое поведение CIN во время беременности и после родов. При анализе результатов цитологического исследования на протяжении беременности установлено, что персистенция CIN регистрировалась в 97,2 % случаев (107 из 110), при этом прогрессирования заболевания в инвазивный РШМ за период гестационного срока не наблюдалось ни в одном случае, что позволяет отсрочить лечебные манипуляции после завершения беременности. Цитологическое исследование после родоразрешения выявило наибольшую частоту регресса при CIN1 — 67 % случаев (10 из 15), при CIN2 — 47 % (9 из 19) и при CIN3 — 21 % (16 из 76), $p < 0,05$; наибольшая частота персистенции отмечена при CIN3 — 78 % (59 из 76) случаев ($p < 0,05$). При статистическом анализе риск персистенции CIN2–3 (HSIL) после родов был выше в 9,78 раза, нежели при CIN1 (или плоскоклеточное эпителиальное

поражение низкой степени — low grade squamous intraepithelial lesion, LSIL) (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,465–65,400). В настоящей работе также установлена зависимость биологического поведения заболевания от возраста женщин. Так, персистенция CIN после родоразрешения среди женщин старше 27 лет отмечалась в 65,8 % случаев, а в группе женщин младше 27 лет — в 38,2 % ($p < 0,05$). Риск развития персистенции CIN после родов среди женщин старше 27 лет был выше в 1,72 раза по сравнению с группой пациенток младше 27 лет (95 % ДИ 1,090–2,717).

Высокий уровень инвазивного РШМ у пациенток с CIN2–3 в некоторых зарубежных исследованиях объясняется более старшим возрастом (средний возраст — 32 года) по сравнению с возрастной категорией пациенток в других исследованиях (средний возраст — 24 года) [16]. Действительно, следует отметить, что возраст женщин может быть предиктивным фактором прогноза заболевания, поскольку по результатам нашего исследования средний возраст беременных женщин с CIN1 в среднем составляет $27,4 \pm 3,8$ года, с CIN2–3 — $30,0 \pm 3,6$ года. При этом средний возраст беременных, у которых был выявлен инвазивный РШМ, составил 35,6 года.

Выбор метода родоразрешения при CIN основывается на работах D. Ahdoот, E. Paraskevaidis, Y. Ueda и соавт. [1, 7, 17]. Вышеуказанные наблюдения не демонстрируют преимущества выполнения кесарева сечения. В работе D. Ahdoот и соавт. не было зарегистрировано ни одного случая регресса CIN после кесарева сечения, в то время как после влагалищных родов регресс заболевания отмечен в 60 % случаев [1]. По данным E. Paraskevaidis и соавт., частота регресса поражения шейки матки также превалировала после влагалищных родов, что авторы объясняют травмой шейки матки во время прохождения плода через родовую канал и, как следствие, десквамацией измененного эпителия, послеродового местного репаративного иммунного ответа [7]. Исследование Y. Ueda и соавт. продемонстрировало регресс CIN в 69 % случаев (24 из 35) после влагалищных родов и в 25 % случаев (2 из 8) после кесарева сечения [17]. В нашем исследовании роды через естественные родовые пути отмечены у 74 (67,3 %) из 110 женщин, путем кесарева сечения — у 36 (32,7 %) из 110, при этом не зарегистрировано достоверного влияния пути родоразрешения на степень регресса CIN: 22,7 и 33,8 % соответственно, $p > 0,05$. Представленные данные об отсутствии различий между путями родоразрешения позволяют нам рекомендовать роды *per vias naturales*.

Этиологическим фактором РШМ является ВПЧ онкогенных типов. Систематический обзор P. Liu и соавт. в 2014 г. объединил 28 исследований, которые включили 13 640 беременных и небеременных женщин соответствующего возраста [18]. Распространен-

ность ВПЧ у беременных варьировала от 16 до 82 % случаев, а у небеременных женщин соответствующего возраста — от 12 до 25 %. Нами также была оценена частота распространенности ВПЧ онкогенных типов среди беременных женщин с CIN, которая составила 79,6 % (156 из 196) случаев. При этом женщины были заражены преимущественно 2 типами вируса и более (64 %). На 1-м месте по частоте встречаемости был 16-й онкогенный тип вируса (62 %), далее следовали 18-й (21 %), 31-й (18 %) и 33-й (18 %) типы. Приведенные результаты указывают на высокую распространенность ВПЧ-инфекции у беременных женщин в сравнении с общей популяцией по результатам зарубежных исследований, что многие ученые объясняют относительной иммуносупрессией у беременных.

Наряду с тем, что ВПЧ является центральным этиологическим агентом для развития большинства случаев РШМ и злокачественных новообразований вульвы, влагалища, ануса и ротоглотки, он способствует развитию ряда доброкачественных изменений. Рецидивирующий респираторный папилломатоз — вирусиндуцированное заболевание верхних дыхательных путей, которое характеризуется появлением папилломатозных поражений гортани (обычно). Болезнь чаще встречается среди детей. Основной пик заболеваемости приходится на 2–3 года, но предполагают возможность и врожденного папилломатоза [18]. Инфицирование ВПЧ у детей встречается чаще всего при рождении, во время прохождения через родовые пути инфицированных матерей [19–21]. Трансплацентарный путь инфицирования плода описан примерно в 12 % случаев [22]. Систематический обзор литературы не показал статистически значимых различий в частоте инфицирования вирусом в зависимости от пути родоразрешения [21]. Проведенные проспективные исследования показывают, что инфицированность ВПЧ может носить транзитный характер. Согласно данным литературы, наличие ДНК ВПЧ в образцах новорожденных и младенцев широко варьирует в диапазоне от 0 до 80 % случаев. В исследовании M.S. Sánchez-Torices и соавт. (2014) вирусную ДНК зарегистрировали в 9 образцах амниотической жидкости, что составляло 10 % случаев, а в образцах пупочной венозной крови вирусная ДНК была идентифицирована только в 6 случаях (7 %) — полное соответствие по количеству и типу в отношении серотипов, выделенных в каждой среде [23]. В отношении неонатальной орофарингеальной колонизации ВПЧ в одних работах ДНК вируса была выделена сразу после родов в 58,24 % случаев (у 53 новорожденных из 91), однако через 7–10 дней после рождения только у 24,57 % детей сохранялась колонизация вируса. По данным других зарубежных исследований, частота передачи

от матери к ребенку составляла от 3,4 до 53,3 %, однако через 6 мес после родов ДНК ВПЧ не определялась ни в одном случае [22, 24].

Для изучения возможности передачи ВПЧ от инфицированных матерей нами также были обследованы их дети. В настоящем исследовании анализ проводился среди 20 детей в возрасте 1,1–4,5 года, а для исключения вероятности самостоятельной элиминации вируса у детей наблюдаемого возраста обследована ротовая полость 10 новорожденных в возрасте до 2 сут, также рожденных от ВПЧ-инфицированных матерей с CIN. Генотипы ВПЧ, выявленные у матерей, были как высокого, так и низкого онкогенного риска. Родоразрешение женщин проводилось в основном через естественные родовые пути – 83,3 % (25 из 30) случаев. Проведенный анализ не обнаружил ДНК вируса ни в одном случае у новорожденных, что свидетельствовало об отсутствии вертикальной и трансплацентарной передачи вируса от матери к ребенку.

Заключение

Таким образом, CIN (SIL), выявленная во время беременности, не является показанием для прерывания беременности, целью цитологического исследования выступает мониторинг заболевания и исключение инвазивного РШМ. Цитологическое исследование – надежный и информативный метод диагностики. Рекомендуемый метод родоразрешения при CIN – через естественные родовые пути. При сохраняющейся CIN через 2 мес после родов рекомендуется незамедлительная электроконизация шейки матки. Особенностью электроконизации шейки матки в первые 2 мес после родов является повышенная кровоточивость тканей, что может потребовать наложения гемостатических швов. Поэтому при регистрируемом регрессе CIN после родов возможно отсрочить конизацию на несколько месяцев. Но выполнение конизации даже при регрессе CIN2–3 (HSIL) необходимо планировать ввиду риска рецидива заболевания (до 12 %).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ahdoot D., van Nostrand K.M., Nguyen N.J., Tewari D.S. The effect of route of delivery on regression of abnormal cervical cytologic findings in the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178(6):1116–20. PMID: 9662288.
2. Al-Halal H., Kezouh A., Abenhaim H.A. Incidence and obstetrical outcomes of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in pregnancy: a population-based study on 8.8 million births. *Arch Gynecol Obstet* 2013;287(2):245–50. PMID: 23053308. DOI: 10.1007/s00404-012-2475-3.
3. Coppolillo E.F., de Ruda Vega H.M., Briuzuela J., Eliseth M.C. High-grade cervical neoplasia during pregnancy: diagnosis, management and postpartum findings. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92(3):293–7. PMID: 22880637. DOI: 10.1111/j.1600-0412.2012.01521.x.
4. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2016. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2016 (incidence and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: P. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia, 2016. 250 p. (In Russ.)].
5. Kärberg C., Brännström M., Strander B. Colposcopically directed cervical biopsy during pregnancy: minor surgical and obstetrical complications and high rates of persistence and regression. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92(6):692–9. PMID: 23590574. DOI: 10.1111/aogs.12138.
6. Palle C., Bangsbo S., Andreasson B. Cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79(4):306–10. PMID: 10746847.
7. Paraskeva E., Koliopoulos G., Kalandaridou S. et al. Management and evolution of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy and postpartum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;104(1):67–9. PMID: 12128266.
8. Cubo-Abert M., Centeno-Mediavilla C., Franco-Zabala P. et al. Risk factors for progression or persistence of squamous intraepithelial lesions diagnosed during pregnancy. *J Low Genit Tract Dis* 2012;16(1):34–8. PMID: 22126830. DOI: 10.1097/LGT.0b013e31822e83cf.
9. Daskal J.L., Pitkin R.M. Cone biopsy of the cervix during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1968;32(1):1–5.
10. Hannigan E.V., Whitehouse H.H., Atkinson W.D., Becker S.N. Cone biopsy during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1982;60(4):450–5.
11. Massad L.S., Einstein M.H., Huh W.K. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17(5 Suppl 1):S1–27. PMID: 23519301. DOI: 10.1097/LGT.0b013e318287d329.
12. Wentzensen N., Schwartz L., Zuna R.E. Performance of p16/Ki-67 immunostaining to detect cervical cancer precursors in a colposcopy referral population. *Clin Cancer Res* 2012;18(15):4154–62. PMID: 22675168. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0270.
13. Ikenberg H., Bergeron C., Schmidt D. et al. Screening for cervical cancer precursors with p16/Ki-67 dual-stained cytology: results of the PALMS study. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(20):1550–7. PMID: 24096620. DOI: 10.1093/jnci/djt235.
14. Trutnovsky G., Kolovetsiou-Kreiner V., Reich O. P16/Ki-67 dual-stained cytology testing may predict postpartum outcome in patients with abnormal papanicolaou cytology during pregnancy. *Acta Cytol* 2014;58(3):293–6. PMID: 24642606. DOI: 10.1159/000358817.
15. Yost N.P., Santoso J.T., McIntire D.D., Iliya F.A. Postpartum regression rates of antepartum cervical intraepithelial neoplasia II and III lesions. *Obstet Gynecol* 1999;93(3):359–62. PMID: 10074979.
16. Marsico M., Mehta V., Chastek B. et al. Estimating the incidence and prevalence of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis in publicly and privately insured claims databases in the United States. *Sex Transm Dis* 2014;41(5):300–5. PMID: 24722383. DOI: 10.1097/OLQ.000000000000115.
17. Ueda Y., Enomoto T., Miyatake T. et al. Postpartum outcome of cervical intraepithelial neoplasia in pregnant women determined by route of delivery. *Reprod Sci* 2009;16(11):1034–9. PMID: 19564643. DOI: 10.1177/1933719109339349.
18. Liu P., Xu L., Sun Y., Wang Z. The prevalence and risk of human papillomavirus infection in pregnant women. *Epidemiol Infect* 2014;142(8):1567–78. PMID: 24667102. DOI: 10.1017/S0950268814000636.
19. Fusconi M., Grasso M., Greco A. et al. Recurrent respiratory papillomatosis by

- HPV: review of the literature and update on the use of cidofovir. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2014;34(6):375–81. PMID: 25762828.
20. Katsenos S., Becker H.D. Recurrent respiratory papillomatosis: a rare chronic disease, difficult to treat, with potential to lung cancer transformation: apropos of two cases and a brief literature review. *Case Rep Oncol* 2011;4(1):162–71. PMID: 21526134. DOI: 10.1159/000327094.
21. Winckworth L.C., Nichol R. Question 2: do caesarean sections reduce the maternal-fetal transmission rate of human papillomavirus infection? *Arch Dis Child* 2010;95(1):70–3. PMID: 20040689. DOI: 10.1136/adc.2009.171777.
22. Rombaldi R.L., Serafini E.P., Mandelli J. et al. Transplacental transmission of human papillomavirus. *Viol J* 2008;25(5):106.
23. Sánchez-Torices M.S., Corrales-Millan R., Hijona-Elosegui J.J. Oropharyngeal perinatal colonization by human papillomavirus. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2016;67(3):135–41. PMID: 26275464. DOI: 10.1016/j.otorri.2015.05.002.
24. Lee S.M., Park J.S., Norwitz E.R. et al. Risk of vertical transmission of human papillomavirus throughout pregnancy: a prospective study. *PLoS One* 2013;8(6):66–8. PMID: 23785495. DOI: 10.1371/journal.pone.0066368.

Вклад авторов

Е.А. Вербитская: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;

А.Ф. Урманчеева: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи;

А.С. Артемьева: анализ полученных данных;

А.А. Михетько: анализ полученных данных;

В.И. Новик: анализ полученных данных;

И.В. Берлев: анализ полученных данных;

Н.А. Микая: получение данных для анализа;

Е.А. Ульрих: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных.

Authors' contributions

E.A. Verbitskaya: developing the research design, article writing, reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;

A.F. Urmancheeva: developing the research design, article writing;

A.S. Artemyeva: analysis of the obtained data;

A.A. Mikhetko: analysis of the obtained data;

V.I. Novik: analysis of the obtained data;

I.V. Berlev: analysis of the obtained data;

N.A. Mikaya: obtaining data for analysis;

E.A. Ulrikh: developing the research design, article writing, reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.