

Современный взгляд на этиологию, патогенез и патоморфологию эрозий шейки матки

A modern view on the etiology, pathogenesis and pathomorphology of cervical erosions

Енькова Е.В.

Д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 2
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, г. Воронеж.
e-mail: enkova@bk.ru

Yenkova E.V.

Docent of Medical Sciences Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology
No. 2 of the Burdenko Russian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian
Federation, Voronezh.
e-mail: enkova@bk.ru

Хоперская О.В.

канд. мед. наук, врач первой категории, ассистент кафедры акушерства и гинекологии
№2 ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, г. Воронеж.
e-mail: smv250587@mail.ru

Khoperskaya O.V.

Candidate of Medical Sciences, the doctor of the first category, assistant of the Department
of Obstetrics and Gynecology No. 2 of the Burdenko State Medical University of the Ministry
of Health of the Russian Federation, Voronezh.
e-mail: smv250587@mail.ru

Асеев А.В.

Студент, 4 курс, лечебный факультет ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко
e-mail: al-aseev@mail.ru

Aseev A.V.

Student, 4th year, Faculty of Medicine, N.N. Burdenko State Medical University
e-mail: al-aseev@mail.ru

Мухамеджанова А.А.

Студентка, 4 курс, лечебный факультет ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко
e-mail: angelinkamednikova@yandex.ru

Mukhamedzhanova A.A.

4th year student, Faculty of Medicine, N.N. Burdenko State Medical University
e-mail: angelinkamednikova@yandex.ru

Аннотация

Согласно данным литературы, истинная эрозия встречается не более чем в 2% случаев, однако термином «эрозия» пациентки, а часто и клиницисты, подменяют иное состояние – эктопия, которое уже значительно распространено: обнаруживается при осмотре в зеркалах у 38,8%

женского населения [1,2]. Эрозия шейки матки - нарушение целостности эпителиального покрова влагалищной части шейки матки. Заболевание имеет доброкачественное течение, но является патофизиологической основой легкого внедрения ВПЧ в оголенные базальные клетки эпителиального пласта, что впоследствии может привести к предраку и раку шейки матки. Эрозия является следствием механического повреждения здорового эпителия (неосторожное введение зеркала, грубый половой акт, секс-игрушки) или, что значимо чаще встречается, – скомпрометированного воспалительным процессом, онкологией или вульвовагинальной атрофией. Как известно, поврежденная слизистая оболочка шейки матки, которая и так не имеет барьерного рогового покрова даже в здоровом состоянии, уязвима и для развития инфекционного процесса.

Эктопия же является физиологическим процессом и, согласно современным представлениям, лечения не требует. Однако доказанным является факт того, что инфицирование ВПЧ более вероятно именно при наличии эктопии [1].

Попадающий ВПЧ в организм женщины с уже существующими эрозивными изменениями или физиологическим состоянием наличия цилиндрического эпителия на поверхности экзоцервикса шейки матки может повлечь за собой неблагоприятные последствия.

Ключевые слова: эрозия, эктопия, шейка матки, гистология, патанатомия, ВПЧ.

Abstract

According to the literature, true erosion occurs in no more than 2% of cases, however, the term "erosion" is used by patients, and often by clinicians, to replace another condition – ectopia, which is already significantly widespread: it is found when examined in mirrors in 38.8% of the female population [1,2]. Cervical erosion is a violation of the integrity of the epithelial cover of the vaginal part of the cervix. The disease has a benign course, but is the pathophysiological basis for the easy introduction of HPV into the exposed basal cells of the epithelial layer, which can subsequently lead to precancerous and cervical cancer. Erosion is a consequence of mechanical damage to a healthy epithelium (careless insertion of a mirror, rough sexual intercourse, sex toys) or, which is significantly more common, compromised by an inflammatory process, oncology or vulvovaginal atrophy. As is known, the damaged mucous membrane of the cervix, which already does not have a barrier cornea even in a healthy state, is vulnerable to the development of the infectious process.

Ectopia is a physiological process, and, according to modern concepts, does not require treatment.

However, it is proven that HPV infection is more likely in the presence of ectopia [1].

HPV entering the body of a woman with pre-existing erosive changes or the physiological state of the presence of a cylindrical epithelium on the surface of the exocervix of the cervix can lead to adverse consequences.

Keywords: erosion, ectopia, cervix, histology, pathological anatomy, HPV.

Как и ко всем другим патологическим состояниям шейки матки, эрозии в последнее время уделяется пристальное внимание, хотя далеко не данная нозология занимает лидирующие позиции в структуре гинекологической заболеваемости: значимо более распространенными состояниями являются хронический цервицит, чаще развивающийся на фоне эктропиона, полипы шейки матки и, собственно, наиболее опасное состояние, предшествующее раку шейки матки – дисплазия. Однако истинная эрозия является ни чем иным как состоявшимся дефектом слизистой оболочки экзоцервикса, а значит наиболее простым путем для внедрения в базальный слой эпителиального пласта вируса папилломы человека (ВПЧ), что особенно опасно в силу современных трендов: высокая сексуальная активность молодежи, промискуитет, антивакцинальная настроенность населения, высокий процент курящих женщин (от 13 до 40% в РФ и 12% в мире) [2,3]. Также не прибавляет желания вакцинироваться

от ВПЧ факт того, что вакцина платная и стоит не дешево. В Воронеже, к примеру, стоимость одной дозы – десять с половиной тысяч рублей, а для адекватной вакцинации необходимы две или три дозы.

Статистические данные показывают, что истинные эрозии шейки матки диагностируются не более чем у 2% обследуемых. Среди всех заболеваний шейки матки, на симптомный эктропион приходится 5-10% [4].

Также, невзирая на современные представления об эктопии как о физиологическом процессе, в литературе имеются достоверные данные о большей вероятности инфицирования ВПЧ в сравнении с пациентками, у которых влагалищная порция шейки матки полностью покрыта многослойным плоским неороговевающим эпителием. Согласно статистике, около 70% случаев эктопии приходятся на возраст до 35 лет. Очень важно пристальное внимание к вышеприведенным состояниям, поскольку в последние годы наблюдается очевидная тенденция к развитию рака шейки матки у молодых женщин. Так, по данным на 2020 год в мире было зарегистрировано 604 127 новых случаев и 341 831 случаев смерти от этого заболевания. В процентном отношении показатель заболеваемости в 2020 г. составил 13,3 случая на 100 тысяч женщин, а показатель смертности – 7,2 на 100 тысяч женского населения [5,6].

Целью исследования является выявление этиологии эктопии и эрозии, их клиникo-морфологических проявлений, факторов онкологического риска, а также тактики диагностики, лечения и профилактики.

Материалы и методы исследования. Теоретический анализ специализированной литературы: изучение актуальных клинических рекомендаций, руководства ВОЗ, иностранных и отечественных научных статей и работ; подробное изучение гистологических материалов.

Результаты исследования. На основе проанализированных литературных данных, а также данных протоколов патологоанатомических исследований были получены следующие данные.

Шейка матки у здоровой женщины репродуктивного возраста покрыта двумя видами эпителия, стык которых находится на уровне наружного зева. Наружная поверхность (экзоцервикс) - гладкая, блестящая, бледно-розовая, выстлана многослойным плоским эпителием. Он прочен, состоит из 2-3 рядного поверхностного слоя, 6-7 рядного слоя промежуточных клеток, парабазального и базального слоев, содержит гликоген, наличие которого, по-видимому, связано с созреванием клеток, необходимый для жизнедеятельности лактобактерий [7]. Внутренняя часть - шейный канал ведет в полость матки. Он выстлан другим видом эпителия – однослойным, железистым, ярко-розовым, бархатистым, вырабатывает слизь. Эктопия, как правило, появляется в период полового созревания, когда под воздействием скачков гормонов в пубертате, шейка быстро растет и стык эпителиев смещается на экзоцервикс, но бывает и у только что родившихся девочек, что связано с нарушением внутриутробного развития. У беременных женщин эктопия также появляется в результате физиологического изменения гормонального фона: уровни эстрогенов (эстрадиол и эстриол) и прогестерона начинают увеличиваться с момента зачатия и продолжают расти вплоть до родов. Уровень эстрогенов может увеличиваться в 30-50 раз по сравнению с небеременным состоянием. По данным, опубликованным зарубежной клиникой Cleveland Clinic, уровни прогестерона во время беременности могут достигать 100-200 нг/мл к концу срока гестации, тогда как до беременности эти значения составляют около 1-28 нг/мл. По лабораторным референсам [Invitro](#) уровень прогестерона в первый триместр может составлять 8,9 - 468,4 нмоль/л, во второй триместр - 71,5 - 303,1 нмоль/л, и в третий триместр - 88,7 - 771,5 нмоль/л [8]. Таким образом, он поднимается в 7-10, а по некоторым данным и в 20 раз по сравнению с нормальными уровнями до беременности [9].

Также выделяют эктропион, по сути, являющийся вариантом эктопии: цилиндрический эпителий при данном условно физиологическом состоянии также расположен на эктоцервиксе. Но эктопия и эктропион — это два различных медицинских термина, относящихся к состояниям, связанным с изменениями в тканях. Эктопия — это состояние, при котором клетки или ткани находятся в месте, где они обычно не встречаются. Например, эктопия может означать, что клетки, характерные для внутренней оболочки матки, находятся на эктоцервиксе. Эктропион, с другой стороны, представляет собой состояние, при котором слизистая оболочка шейки матки вывернута наружу, что обычно происходит при травматизации шейки. Это может привести к тому, что клетки, которые обычно находятся внутри канала шейки матки, становятся видимыми на ее поверхности. Таким образом, основное различие заключается в том, что эктопия связана с ненормальным расположением клеток, а эктропион — с изменением положения слизистой оболочки цервикального канала.

Эктропион шейки матки формируется в основном вследствие механического повреждения шейки матки, например, после родов или хирургических вмешательств. Эктопия и эктропион могут вызывать такие симптомы, как выделения или контактные кровотечения, в таком случае, к норме их приравнивать не следует, необходимо лечение.

Механизмом же формирования истинной эрозии является механическое воздействие непосредственно на эпителиальный пласт с формированием локального дефекта слизистой оболочки. Естественно повреждение легче возникает на изначально измененной слизистой.

Выглядит как рана красного цвета с четкими краями, которая в момент формирования кровоточит.

Как известно, повреждённая слизистая оболочка шейки матки, которая и так не имеет барьерного рогового покрова даже в здоровом состоянии уязвима для развития инфекционного процесса.

ВПЧ, попадающий в организм женщины с уже существующими эрозивными изменениями или физиологическим состоянием наличия цилиндрического эпителия на поверхности эктоцервикса шейки матки, может повлечь за собой неблагоприятные последствия.

Так, после инфицирования и интрасомального встраивания в клетки эпителия вирус начинает активно реплицироваться и изменять ДНК клеток шейки матки, используя их для синтеза собственных белков [7]. Поражаются, в первую очередь, базальные клетки эпителия, затем происходит интеграция ДНК ВПЧ в соседние клетки, происходит их иммортализация вследствие воздействия вирусных белков на клеточный цикл, а также перерождение клеток в опухолевый процесс. Так комбинация ВПЧ+эрозия/эктопия может закончиться предраковым состоянием. Однако в большинстве случаев это совсем не означает, что все женщины, инфицированные ВПЧ, подвержены в будущем развитию рака шейки матки (РШМ).

ИГХ (иммуногистохимия) предраковых изменений шейки матки будет включать увеличенную экспрессию белка p16INK4A.

Факторы риска опухолевой трансформации эпителиального пласта:

- 1) Раннее начало половой жизни (до 16-17 лет),
- 2) Пренебрежение к использованию барьерных способов контрацепции (поскольку самый главный путь передачи ВПЧ - половой),
- 3) Отказ от посещения гинеколога и постоянного мониторингирования состояния слизистой половых путей,
- 4) Инфицирование высокоонкогенным типом ВПЧ. Так, прогноз ухудшается при инфицировании штаммами ВПЧ-16, 18, они встречаются в 70% случаев рака шейки матки [10]. Другие же штаммы, например ВПЧ-6 и ВПЧ-11 – низкоонкогенные типы, могут приводить к формированию кондилом.

В клетках эпителия ДНК ВПЧ может интегрироваться в геном клетки хозяина, а также существовать в свободной эписомальной форме. Интеграция ведет к малигнизации, которая становится возможна при включении иммунологического пути, когда при совместном подавлении клеточного иммунного ответа, механизмов, опосредованных вирусными частицами и сторонними факторами, развивается иммунологическая недостаточность.

Согласно литературным данным, наиболее распространёнными типами ВПЧ у женщин с РШМ в порядке убывания частоты являются 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, и 35, что составляет 91% случаев инвазивного РШМ. При этом стоит отметить, что в мире процент случаев РШМ, вызванных ВПЧ 16 и 18, составляет около 70% . ВПЧ 68, 26, 66, 67, 73 и 82 редко обнаруживаются у женщин с РШМ, однако происходит непрерывное обновление системы классификации канцерогенов [11].

5) Длительное ношение внутриматочных средств контрацепции. Однако, исследования, подтверждающие этот факт, проводились в прошлом веке, а по данным современных исследований ношение внутриматочных спиралей риск развития онкологических осложнений минимален при соблюдении всех правил использования данного способа контрацепции [12,13].

6) ВИЧ и другие иммунокомпрометирующие заболевания. Отмечено, что женщины с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) обладают более высоким риском развития рака шейки матки из-за повышенной склонности к инфицированию вирусом папилломы человека (ВПЧ) и более быстрым прогрессированием патологического процесса по сравнению с женщинами, имеющими ВИЧ-статусом [14]. К тому же, исследователи из Ганны указывают, что женщины с ВИЧ имели более высокие предполагаемые преимущества скрининга на рак шейки матки по сравнению с женщинами с неизвестным ВИЧ-статусом, что является положительным результатом усилий по снижению заболеваемости раком шейки матки в группах высокого риска [15]. В проспективном исследовании города Ботсван ВИЧ-инфекция практически удвоила риск смерти при заболеваемости раком шейки матки [16].

8) Постменопауза (вследствие нарушения локального иммунного гомеостаза, изменения местного соотношения метаболитов эстрогена в сторону 16-альфа-гидроксиэстронов, преобладания условно-патогенной флоры) [17,18,19]. Показатели 16-гидроксиэстронов (16 α -ОН) повышаются примерно в 8 раз благодаря интеграции ДНК ВПЧ-16 и выключению программы апоптоза [20]. К тому же 16-ОН является прямым активатором экспрессии гена E7, который одновременно активирует патологическую пролиферацию опухолевых клеток и блокирует местную иммунологическую защиту [21]. Лабораторные исследования, проведенные китайскими коллегами, показывают, что 16-гидроксиэстрон ковалентно связывается с рецептором эстрогена и оказывает сильное пролиферативное воздействие [22].

Что касается влияния условно-патогенной флоры, прогрессирование рака шейки матки связывают с изменениями в составе микроорганизмов во влагалище, особенно с недостатком лактобактерий и избыточным ростом анаэробных бактерий, характерным для периода постменопаузы [23]. К тому же при персистенции ВПЧ количество лактобактерий также снижается благодаря снижению экспрессии защитных пептидов, регулируемых нарушенными сигнальными каскадами транскрипционного фактора NF- κ B [24].

Китайскими исследователями было отмечено, что в возрасте после 65 лет частота заражения ВПЧ увеличивается [25]. По данным метаанализа, где было исследовано около 2200 женщин в возрасте 61-70 лет, 585 респонденток были инфицированы ВПЧ (26,6%), тогда как среди возрастной группы до 50 лет - 19,54%. Соответственно статистический анализ указывает на то, что люди в возрасте 61–70 лет более подвержены заражению ВПЧ [26].

9) Длительный приём комбинированных оральных контрацептивов. Некоторые исследования экспериментально смоделировали роль экзогенных эстрогенов, которые используются в комбинированных оральных контрацептивах, в канцерогенезе шейки матки. При хроническом воздействии экзогенного 17-бета-эстрадиола в сочетании с постоянной онкогенной экспрессией ВПЧ 16 было показано, что доброкачественная эпителиальная гиперплазия способна трансформироваться в неопластическую ткань в шейке матки. Вероятным механизмом, который объясняет связь между приемом оральных контрацептивов и риском возникновения рака шейки матки, может быть взаимодействие между эстрогенами, прогестагенами и гормональными рецепторами в тканях шейки матки, которое в конечном итоге влияет на естественное течение ВПЧ-инфекции. Было предположено, что половые гормоны способствуют усилению экспрессии онкогенов Е6 и Е7 ВПЧ 16, стимулируя деградацию генов-супрессоров опухолей р53 и повышая возможность вирусной ДНК трансформировать клетки и вызывать канцерогенез. [27]

Популяционное исследование методом «случай-контроль» (SEER) выявило повышенную частоту развития рака шейки матки у женщин, которые когда-либо принимали КОК. Длительный прием оральных контрацептивов может способствовать развитию аденокарциномы шейки матки [28].

В исследовании с проведенным методом «случай-контроль» с использованием многомерной логистической регрессии за период 1999-2016 гг. было выяснено, что прием оральных контрацептивов положительно связан с риском развития рака шейки матки. У тех женщин, которые использовали оральные контрацептивы, риск развития рака шейки матки был практически в 2 раза выше, чем у группы, которая их не использовала [29].

Также в эксперименте с использованием инъекционной контрацепции, содержащей прогестин, частота развития дисплазии тяжелой степени оказалась выше, чем в группе, не получавшей никогда прогестин в инъекционной форме [30].

В исследовании, проведенном коллегами из Цюрихского университета, было выяснено, что у женщин, имеющих ВПЧ-положительный тест и принимающих КОК, были более высокие показатели суточного эстрадиола по сравнению с ВПЧ-отрицательными женщинами. Это объясняется тем, что эстрогены влияют на пролиферацию и созревание эпителиальных клеток шейки матки и, вероятно, на репликацию вируса. Кроме того, указано, что у женщин с персистирующим ВПЧ длительный прием комбинированных гормональных контрацептивов (от пяти лет и более) может увеличить риск развития карциномы *in situ* и инвазивной карциномы шейки матки [31,32].

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА:

Уязвимым для ВПЧ участком является зона трансформации - участок перехода цилиндрического эпителия в многослойный плоский неороговевающий эпителий.

При эктопии и заживлении истинной эрозии будет отмечаться метаплазия многослойного плоского неороговевающего эпителия, перекрывающего цилиндрический эпителий в случае эктопии, или нарастающего на базальную мембрану в случае наличия дефекта эпителиального пласта.

В дне истинной эрозии расположены нити фибрина (фибринозное воспаление) и элементы крови (эритроциты, лейкоциты) с обнажением субэпителиальной ткани [4].

Эпителиальные клетки, соединённые с внутренней базальной мембраной, не десквамируются. В субэпителиальном слое - расширенные капилляры, кровоизлияния, воспалительный процесс с лейкоцитарной инфильтрацией и возникающий вследствие этого отёк ткани. Исходя из соответствующих проявлений истинная эрозия схожа с язвой.

МАКРОСКОПИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Истинной эрозией будет характеризоваться зона отсутствия многослойного плоского неороговевающего эпителия ярко-красной окраски с чёткими неправильными краями, фибринозным налётом и кровоточивостью.

Эктопия макроскопически выглядит как красное пятно с ровной гладкой поверхностью, на базальной мембране в один слой расположен цилиндрический эпителий. Экторпион при этом будет иметь неровную поверхность, характерную для цервикального канала: в виде «листов пальмы» или «ветвей дерева».

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ:

1) Эрозия - «Контактные» кровотечения (при половых контактах, осмотре).

Эктопия, экторпион - обильные слизистые выделения (вследствие активной секреции железистого цилиндрического эпителия), контактная кровоточивость – чаще при присоединении воспалительного процесса, который значимо чаще развивается в связи с высокой кислотностью секрета, вырабатываемого цилиндрическим эпителием.

Однако, в большинстве случаев женщины не предъявляют никаких жалоб.

Чтобы правильно диагностировать и вести данные состояния следует следовать алгоритмам, которые описаны в клинических рекомендациях, пересмотренных в 2022 г. Эрозия и эктопия сами по себе не опасны в контексте последующего формирования предрака и рака шейки матки, однако являются патофизиологической основой для более частого инфицирования ВПЧ [33]

Необходим правильный и качественный забор мазков для цитологического исследования с использованием направления в соответствии со стандартной формой N 446/у, утверждённой приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 апреля 2003 N 174 "Об утверждении учетных форм для цитологических исследований".

Обязательно ВПЧ-тестирование (ПЦР, RT PCR, Hybrid Capture II – HC2, PreTect HPV-Proofer и др.).

Проведение скрининга РШМ при эктопии и после эпителизации истинной эрозии проводится так же, как и у пациенток без эктопии.

В качестве профилактики девочкам младше 15 лет требуется следовать схемам вакцинации против ВПЧ, обозначенным еще в 2014 г.

Литература

1. Фархан Тарек, Фахрутдинова Э.Х. Патология шейки матки и профилактика рака шейки матки: актуальные подходы и стратегии. Международный научный журнал «ВЕСТНИК НАУКИ» № 4.2023;61(3): 344 - 354. Электронный ресурс <https://www.vestnik-nauki.rf/article/7814>.
2. Дж. Дегенхард. Прогноз распространённости курения среди женщин в России на 2001–2029 годы. 30 января 2024 г. URL: <https://www.statista.com>
3. Bull, F. C., Al-Ansari, S. S., Biddle, S., Borodulin, K., Buman, M. P., Cardon, G., Carty, C., Chaput, J. P., Chastin, S., Chou, R., Dempsey, P. C., DiPietro, L., Ekelund, U., Firth, J., Friedenreich, C. M., Garcia, L., Gichu, M., Jago, R., Katzmarzyk, P. T., Lambert, E., ... Wilumsen, J. F. (2020). World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. British journal of sports medicine, 54(24), 1451–1462. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2020-102955>
4. О.А. Шаршова, Ю.В. Григорьева, учебное пособие – Благовещенск: 2019, 102 с.
5. Rebeca Schiller. Cervical Cancer Survival Rate: What to Expect. August 16, 2024. URL: <https://www.verywellhealth.com>
6. Американское онкологическое общество. Факты и цифры о раке на 2024 год. Атланта: Американское онкологическое общество; 2024.

7. Navarro, S., Abba, H., Delgado, B. et al. Glycogen availability and pH variation in a medium simulating vaginal fluid influence the growth of vaginal *Lactobacillus* species and *Gardnerella vaginalis*. BMC Microbiol 23, 186 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12866-023-02916-8>
8. Электронная библиотека ИНВИТРО [Электронный ресурс] // invitro.ru: URL: <https://www.invitro.ru/library/labdiagnostika/24559/>
9. [Электронный ресурс] // elevit.ru: URL: <https://www.elevit.ru/library/zdorove-vo-vremya-beremennosti/hormones/>
10. Лебединский К.М., Гарусова Э.Г., Горбань И.В. и др. Эрозии шейки матки: современные подходы к диагностике и лечению. Акушерство и гинекология. 2017;7:30-35.
11. Кравцова Е.А., Цыганов М.М., Литвяков Н.В., Ибрагимова М.К. ВПЧ-ассоциированный рак шейки матки: современное состояние и перспективы. Acta Biomedica Scientifica. 2023;8(3):42-54. <https://doi.org/10.29413/ABS.2023-8.3.4>
12. Luria L, Cardoza-Favarato G. Human Papillomavirus. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; January 16, 2023.
13. Skorstengaard M, Lynge E, Napolitano G, Blaakaer J, Bor P. Risk of precancerous cervical lesions in women using a hormone-containing intrauterine device and other contraceptives: a register-based cohort study from Denmark. Hum Reprod. 2021;36(7):1796-1807. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab066>.
14. Миронова В.Г., Петров Ю.А., Ермолова Н.В. Онкологические риски при внутриматочной контрацепции. Главврач Юга России. 2021; 5 (80).URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/onkologicheskie-riski-pri-vnutrimatochnoy-kontratseptsii>.
15. Stelzle D, Tanaka LF, Lee KK, et al. Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV [published correction appears in Lancet Glob Health. 2021 Feb;9(2):e119. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30509-X]. Lancet Glob Health. 2021;9(2):e161-e169. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30459-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30459-9).
16. Enyan, N.I.E., Akaba, S. & Amoo, S.A. Women diagnosed with HIV and unknown HIV status perceived susceptibility to cervical cancer and perceived benefits of cervical cancer screening in Ghana: a cross-sectional study. BMC Women's Health 21, 367 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01509-9>.
17. Dryden-Peterson S, Bvochora-Nsingo M, Suneja G, et al. HIV Infection and Survival Among Women With Cervical Cancer. J Clin Oncol. 2016;34(31):3749-3757. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.9613>
18. Bukato, K., Kostrzewa, T., Gammazza, A. M., Gorska-Ponikowska, M., & Sawicki, S. (2024). Endogenous estrogen metabolites as oxidative stress mediators and endometrial cancer biomarkers. Cell communication and signaling : CCS, 22(1), 205. <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01583-0>
19. Доклиническое исследование влияния новой фармацевтической композиции на основе 3,3'-дииндолилметана на репродуктивную функцию и иммунную систему"// Вестник РНЦРР МЗ РФ, 2013, No 13, с.17.
20. Webster, K., Taylor, A., & Gaston, K. (2001). Oestrogen and progesterone increase the levels of apoptosis induced by the human papillomavirus type 16 E2 and E7 proteins. The Journal of general virology, 82(Pt 1), 201–213. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-82-1-201>
21. Ужегова Ж.А., Григорян О.Р., Андреева Е.Н. Эндокринные аспекты патогенеза рака шейки матки. Новые возможности первичной профилактики. Проблемы Эндокринологии. 2009;55(3):48-53. <https://doi.org/10.14341/probl200955348-53>
22. Steven C. Moore, Charles E. Matthews, Xiao Ou Shu, Kai Yu, Mitchell H. Gail, Xia Xu, Bu-Tian Ji, Wong-Ho Chow, Qiuyin Cai, Honglan Li, Gong Yang, David Ruggieri, Jennifer Boyd-Morin, Nathaniel Rothman, Robert N. Hoover, Yu-Tang Gao, Wei Zheng, Regina G. Ziegler, Endogenous Estrogens, Estrogen Metabolites, and Breast Cancer Risk in Postmeno-

- pausal Chinese Women, *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, Volume 108, Issue 10, October 2016, djw103, <https://doi.org/10.1093/jnci/djw103>
23. Zi-Wei Zhou, Hui-Zhi Long, Yan Cheng, Hong-Yu Luo, Dan-Dan Wen and Li-Chen Gao. *Front. Microbiol.* 2021. Microbial Immunology Volume 12 - 2021. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.767931>
 24. Ming Wu1, Huanrong Li, Hongfei Yu, Ye Yan, Chen Wang, Fei Teng, Aiping Fan and Fengxia Xue. *Front. Oncol.*, 12 July 2022 Sec. Gynecological Oncology Volume 12 - 2022 | <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.941741>
 25. Shen, Y., Xia, J., Li, H. *et al.* Human papillomavirus infection rate, distribution characteristics, and risk of age in pre- and postmenopausal women. *BMC Women's Health* 21, 80 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01217-4>
 26. Yin, X., Zhang, C., Wu, X. *et al.* HPV prevalence and distribution characteristics in postmenopausal women from Nanjing, China. *BMC Women's Health* 24, 68 (2024). <https://doi.org/10.1186/s12905-024-02904-8>
 27. Bovo, A. C., Pedrão, P. G., Guimarães, Y. M., Godoy, L. R., Resende, J. C. P., Longatto-Filho, A., & Reis, R. D. (2023). Combined Oral Contraceptive Use and the Risk of Cervical Cancer: Literature Review. *Uso de anticoncepcional oral combinado e o risco de câncer cervical: Revisão da literatura. Revista brasileira de ginecologia e obstetricia : revista da Federaçao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*, 45(12), e818–e824. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1776403>
 28. Gadducci, A., Cosio, S., & Fruzzetti, F. (2020). Estro-progestin Contraceptives and Risk of Cervical Cancer: A Debated Issue. *Anticancer research*, 40(11), 5995–6002. <https://doi.org/10.21873/anticancer.14620>
 29. Guo C, Zhan B, Li M-Y, Yue L and Zhang C (2024), Association between oral contraceptives and cervical cancer: A retrospective case–control study based on the National Health and Nutrition Examination Survey. *Front. Pharmacol.* 15:1400667. doi: 10.3389/fphar.2024.1400667
 30. Anastasiou, E., McCarthy, K. J., Gollub, E. L., Ralph, L., van de Wijgert, J. H. H. M., & Jones, H. E. (2022). The relationship between hormonal contraception and cervical dysplasia/cancer controlling for human papillomavirus infection: A systematic review. *Contraception*, 107, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2021.10.018>
 31. Захаров И.С., Шмидт А.А., Пронский И.А., Бескровный С.В., Абашин В.Г. Гормональная контрацепция и рак шейки матки: имеется ли какая-то связь? *Клиническая медицина*. 2023;101(4–5):194–97. doi: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-4-5-194-197>
 32. Клинические рекомендации «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки»
 33. Almeida AM, Queiroz JA, Sousa F, Sousa Á. Cervical cancer and HPV infection: Ongoing therapeutic research to counteract the action of E6 and E7 oncoproteins. *Drug Discov Today*. 2019; 24(10): 2044-2057. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.07.011>. [Li M, Du X, Lu M, Zhang W, Sun Z, Li L, et al. Prevalence characteristics of single and multiple HPV infections in women with cervical cancer and precancerous lesions in Beijing, China. *J Med Virol*. 2019; 91(3): 473-481. <https://doi.org/10.1002/jmv.25331>
 34. Shen, Y., Xia, J., Li, H. *et al.* Human papillomavirus infection rate, distribution characteristics, and risk of age in pre- and postmenopausal women. *BMC Women's Health* 21, 80 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01217-4>
 35. Зайдиева Я.З. Менопаузальная гормонотерапия и онкологические риски органов репродуктивной системы. *Обзор литературы. Медицинский алфавит*. 2019;1(1):42-50. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-1\(376\)-42-50](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-1(376)-42-50)
 36. Гарбузова В.Ю., Княжев Б.А. Эрозии шейки матки: клинические особенности и подходы к лечению. *Сибирский медицинский журнал*. 2019;129(5):51-56.
 37. Дьякова И.В., Барбач О.А. Эрозии шейки матки: современные аспекты диагностики и лечения. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2018;18(4):63-68.

38. *Квант К.А., Борисова О.А., Шумилова И.В. и др. Эрозии шейки матки: классификация, патогенез и диагностика. Актуальные проблемы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020;18(3):143-149.*
39. *Клецуков Н.С. Эрозии шейки матки: этиология, патогенез и лечение. Материалы X Всероссийского конгресса акушеров-гинекологов. Часть III. Москва. 2016;3:63-68.*