

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОГО ПОДХОДА К ВЕДЕНИЮ БЕРЕМЕННЫХ, ОТЯГОЩЕННЫХ ЦЕРВИКАЛЬНЫМИ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ НЕОПЛАЗИЯМИ

Чориева Г.З., Исроилова Р.С., Каюмова Д.Т.

Кафедра Акушерства и гинекологии в семейной медицине, Ташкентская медицинская академия, Ташкент.

АННОТАЦИЯ

Диагностика и тактика ведения беременных с предраковыми поражениями шейки матки представляют собой трудную проблему для клиницистов. По-прежнему отсутствует консенсус относительно необходимости биопсии или конизации у беременных женщин, особенно в случаях, подозрительных на CIN III и Ca in situ. Вопросы диагностики, лечения, родоразрешения и мониторинга у беременных с заболеваниями ШМ практически не освещены в учебниках и научно-практических изданиях. В данном обзоре представлены рекомендации международного научного общества и результаты крупных клинических исследований по ведению беременных с аномальными цитологическими мазками во время беременности. Обобщены современные знания о диагностике и лечении CIN во время беременности. Использованы материалы поисковой системы PubMed, рекомендации руководств Европейского и Американского онкологических обществ.

Выводы. Факторы риска, распространенность и скорость прогрессирования цервикальной интраэпителиальной неоплазии на фоне беременности сопоставимы с теми, которые наблюдаются у небеременных. Беременность не следует считать фактором риска для прогрессирования CIN. После исключения инвазивного рака лечение CIN может быть отложено после родов.

Ключевые слова: беременность, цервикальная неоплазия, CIN, рак шейки матки.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Важным объектом исследований современного здравоохранения в целом и онкологической службы, в частности, является неуклонный рост альтераций шейки матки, обусловленный неопластическими процессами. Развитие неопластического процесса может идти по двум направлениям «de novo» и через поэтапное развитие структурно-функциональных изменений в ткани с

формированием интраэпителиальных цервикальных неоплазий (cervical intraepithelial neoplasia – CIN) с возможным, в определенных случаях, прогрессией в микро- и инвазивный рак шейки матки. Рак шейки матки занимает 1-е место среди опухолей, ассоциированных с беременностью. Согласно аудиту, проведенному I.Ruengkachorn, M.Benjaribal и E.E.Coppolillo, частота blastom шейки матки составляет от 1 до 13 случаев на 10 000 беременностей, при этом средний возраст пациенток соответствует репродуктивному расцвету и составляет 30 лет [1, 2]. В России частота выявления РШМ при беременности колеблется от 1:2000 до 1:5000, преинвазивной карциномы *in situ* – 1:770 беременных [3]. По-видимому, рост заболеваемости РШМ обусловлен существенным распространением папилломавирусной инфекции [4–6].

Наличие в Российской Федерации цитологического скрининга на оппортунистических началах приводит к поздней верификации диагноза. У большинства первородящих обнаруживают доброкачественные заболевания шейки матки, в том числе и CIN только во время пролонгированной беременности. Частота встречаемости CIN во время беременности не выше, чем у небеременных женщин. Согласно данным ряда авторов, патологические изменения в мазках по Папаниколау (Пап-мазках) у беременных встречаются в 5–8% случаев, что совпадает с аналогичными показателями у небеременных [7, 8]. Рак шейки матки встречается у 1,2% женщин в Пап-мазках (1 на 3000 беременных) [9]. Повышенная выявляемость предрака и РШМ во время беременности, вероятно, обусловлена более активным наблюдением за женщиной и более высокой доступностью медицинской помощи во время беременности. В целом, во время беременности рак шейки матки выявляют на более ранних стадиях в 3 раза чаще, чем в общей популяции. В ходе исследования у беременных женщин, больных раком шейки матки, I стадии была установлена в 69–83% случаев; II – в 11–23%; III – в 3–8 %; IV – в 0–3%. В контрольной группе эти показатели составили соответственно 42, 35, 21 и 2% [10].

Общепризнанным стандартом для беременных женщин во время первого осмотра является проведение цитологического исследования. Цитологическое исследование и кольпоскопия во время беременности решают две задачи. У женщин с незначительными цитологическими изменениями кольпоскопия позволяет выявить скрытые тяжелые дисплазии. У женщин с выраженными цитологическими изменениями кольпоскопия помогает выбрать тактику веде-

ния, обеспечивая дифференциальную диагностику прединвазивного состояния и инвазивного рака.

В последние годы при выявлении у беременной CIN II, III агрессивная диагностическая и лечебная тактика сменяются консервативной. Вместе с тем, ESMO (Европейское общество медицинской онкологии, 2019 г.) считает безопасным методом исследования даже эксцизионную биопсию. W.S.Biggs [11] сообщает о благоприятных исходах беременности и указывает на снижение риска преждевременных родов после цервикальной конизации. По мнению ряда исследователей, эксцизия может приводить к повышению риска преждевременных родов (M.Kyrgiou и соавт.), по мнению других, никакого существенного негативного влияния нет (L.Sadler и соавт.; E.Paraskevaidis и соавт.; G.Acharya и соавт. [12]. Американская ассоциация кольпоскопии и цервикальной патологии разработала в 2011 г. следующие согласительные рекомендации: у молодых беременных женщин при CIN II–III оптимальным является тщательное наблюдение, и только при подозрении на РШМ показана эксцизия [13]. Отечественные авторы рекомендуют выполнять прицельную биопсию (в ряде случаев конизацию) при наличии в мазках CIN II–III [14]. Как следует из вышеизложенного, в настоящее время при предраке ШМ у беременных женщин просматривается существенная разница между диагностическими и лечебными подходами отечественных и зарубежных клиницистов.

CIN во время беременности

Результаты большинства публикуемых данных, включающие обширный метаанализ последних десятилетий и продольные исследования, свидетельствуют о том, что беременность на фоне ВПЧ инфекции не представляет повышенный риск для развития CIN [15].

Показатели регрессии CIN у беременных изучали в течение многих лет, однако опубликованные данные отличаются друг от друга. Так, регрессия для CIN II и III происходит в 68 и 70% поражений, соответственно. Только в 7% случаев CIN I прогрессировало до CIN III в послеродовом периоде [16]. Спонтанное регрессирование HSIL отмечено в 6–31% случаев у небеременных женщин и в 30–54% у беременных [17]. В одном из исследований у 153 беременных женщин, наблюдавшихся во время беременности по поводу CIN II–III, после родов самопроизвольная регрессия установлена в 69% случаев, при этом ни у одной из участниц исследования после родов инвазивный рак не установлен [18]. По данным D.Ahdoot и соавт. [19], общая частота регрессии HSIL после родов составила 48%. Наиболее значительный уровень регрессии

отмечали у женщин, которые рожали через естественные родовые пути. В то же время В.Е.Канеширо и соавт. и N.P.Yost и соавт. не установили зависимости от метода родоразрешения на естественное течение диспластических поражений. У беременных и небеременных показатели регрессии SIL не различались [20]. В.Е.Канеширо и соавт. анализировали результаты кольпоскопии и биопсии, тогда как D.Ahdoot и соавт. проводили анализ только результатов цитологического исследования. Кроме того, В.Е.Канеширо и соавт. включали в анализ женщин, у которых начиналась активная родовая деятельность, но в последующем им выполнили кесарево сечение. Это позволило разделить женщин на группы со сходным уровнем травматизации шейки матки, которая предполагалась в качестве важного фактора, влияющего на регрессию дисплазии шейки матки. Авторы не выявили взаимозависимости между способом родоразрешения и персистенцией заболевания.

Среди наиболее распространенных теорий регрессии HSIL можно выделить следующие:

- Травма шейки матки вследствие родовой деятельности. В результате травмы возможна десквамация диспластических клеток с последующим восстановлением эпителиального покрова шейки после родов.

- Во время беременности и после родов в шейке происходят интенсивные метапластические изменения.

- Считается, что после родов уменьшается степень подавления иммунитета, наблюдаемая во время беременности.

- В третьем триместре уменьшается интенсивность экспрессии генома ВПЧ.

Таким образом, если кольпоскопически подтверждается аномальная картина, соответствующая CIN II–III, повторные диагностические манипуляции могут быть отложены на послеродовой период, так как регресс наблюдается в 35% случаях в течение первого года после беременности, а риск развития инвазивной карциномы составляет 0,45–1/1000 случая [21,22].

Большинство рекомендаций по ведению беременных с изменениями в Пап-мазках и CIN основано на мнении наиболее опытных специалистов и ретроспективных исследованиях.

Физиологические особенности шейки матки во время беременности

Кольпоскопическое исследование во время беременности облегчается поскольку за счет физиологического выворота ШМ, что часто наблюдается во время беременности, хорошо визуализируется стык 2 эпителиев. С другой стороны, отек, цианоз, рыхлость могут создать определенные трудности для проведения кольпоскопии. Незрелую метаплазию труднее отличить от

интраэпителиального поражения слабой степени, вследствие децидуализации, появлением нежной пунктации и мозаики в зоне метаплазии. На цилиндрический эпителий воздействует кислая среда влагища. Вследствие этого, особенно у первобеременных, этот эпителий переходит в весьма активную фазу плоскоклеточной метаплазии, прогрессирующей в процессе беременности. Формирующийся в результате активной метапластической трансформации плоскоклеточный эпителий может давать выраженную ацетобелую реакцию. В ацетобелых участках физиологической метаплазии может наблюдаться пунктация и мозаика, что можно принять за патологию. Кроме того, по мере усиления физиологической выворота могут появляться новые участки плоскоклеточной метаплазии, дающие ацетобелую реакцию. Этот процесс быстро прогрессирует во втором триместре. Подобную картину плоскоклеточной метаплазии иногда трудно отличить от дисплазии. Обычно участки метаплазии более бледные и с менее четкими контурами, чем очаги истинной дисплазии. Тем не менее, из-за выраженности плоскоклеточной метаплазии интерпретировать кольпоскопическую картину у беременных труднее, чем у небеременных. Изменения рельефа поверхности, обусловленные децидуальной реакцией и железами, заполненными слизью, можно принять за неопластический процесс. Кроме того, на фоне выраженных сосудистых изменений отмечается децидуальная реакция, напоминающая инвазивный рак. Усиленное кровоснабжение шейки матки может ослабить выраженность ацетобелой реакции. Вследствие этого тяжелые поражения у беременных могут давать картину, похожую на легкую дисплазию у небеременных [23].

Особое место занимает децидуоз, который представляет собой вариант нормы. Во время беременности у 20% беременных возникают децидуальные изменения шейки матки, и которые могут иметь как диффузный, так и фокальный характер как в эндоцервиксе, так и на экзоцервиксе. При гинекологическом исследовании децидуальные образования располагаются в области наружного зева, напоминая экзофитные разрастания различной формы. У 1/3 пациенток децидуоз исходит из канала ШМ в виде полиповидных белесоватых разрастаний с большим количеством мелких анастомозирующих между собой сосудов. В этих случаях подобные разрастания принимаются за полипы, однако в отличие от полипов лечение при децидуозе не проводится, так как он исчезает самостоятельно в течение нескольких недель после родов. ШМ в связи с указанными изменениями легко травмируется, при осмотре с помощью влагищного зеркала или при использовании щеточек для забора

мазка для диагностики могут образовываться эрозии и даже произойти кровотечение [24].

В Пап-мазках у беременных отражаются соответствующие физиологические изменения. На фоне высокого уровня эстрогенов наблюдается быстронарастающая плоскоклеточная метаплазия, появляются клетки с гипервакуоляризированной цитоплазмой и увеличенными ядрами, представляющие собой проявления гиперплазии эндоцервикальных желез. В результате физиологических структурных изменений в шейке матки оценка и интерпретация цитологической картины во время беременности затрудняется.

Особенности цитологического исследования в период беременности

Интерпретация мазков по Папаниколау более сложна ввиду наличия гиперплазия базальных клеток, незрелой метаплазии, децидуализации стромы шейки матки, просветление ядер железистых клеток (гиперплазия эндоцервикальных желез) и феномена Ариас-Стеллы. V.Schneider и L.A.Barnes [25] исследовали 191 случай резекции шейки матки во время беременности и проанализировали частоту и характер эктопической децидуальной реакции.

В 38% случаев авторы обнаружили децидуальные изменения шейки матки. При этом в 12 случаях (34%) в Пап-мазках обнаруживали децидуальные клетки. Децидуальные изменения шейки матки часто сопровождаются эрозией и возможным кровотечением. По внешнему виду и гистологически эрозию трудно от- дифференцировать от рака. Клетки с децидуальными изменениями могут быть похожи на HSIL. Несмотря на то что источником большинства децидуальных клеток в Пап-мазке служит шейка матки, часть из них попадают из полости матки. Нередко во время беременности обнаруживают гиперплазию эндоцервикальных желез, которую следует дифферен- цировать с HSIL либо аденокарциномой [28].

Феномен Ариас-Стеллы представляет собой поражение, очень похожее на светлоклеточный рак. Это физиологическая реакция на наличие трофобласта и повышенный уровень гормонов. Эти клетки характеризуются обильной вакуолизированной цитоплазмой, увеличенными ядрами с хорошо заметными ядрышками либо пятнами хроматина. Данные изменения можно спутать с цитопатическим эффектом вируса либо раком эндоцервикса [29]. Воспаление и гиперплазия желез эндоцервикса, стромальная децидуализация способствуют появлению крупных клеток с крупными ядрами, которые могут часто восприниматься как диспластические клетки. Трофобластические изменения клеток и метаплазия незрелых клеток могут также напоминать картину интраэпителиальных поражений [30].

Цитологические изменения, обусловленные беременностью, могут быть причиной диагностических ошибок цитологического исследования. Ладьевидные клетки, низкий кариопикнотический и эозинофильный индекс, выраженный цитолиз на фоне обилия молочнокислых бактерий также могут привести к диагностическим ошибкам, особенно в присутствии воспалительных изменений и/или ВПЧ-инфекции. И, наоборот, истинные диспластические изменения можно ошибочно принять за изменения, обусловленные беременностью, что обусловит ложноотрицательный результат цитологического исследования. Цитометрические исследования показали, что морфология CIN идентична у беременных и не-беременных [30, 31].

В целом как традиционная, так и жидкостная цитология, продемонстрировали диагностическую точность цитологического метода исследования как при беременности, так и вне, с чувствительностью для обнаружения HSIL 70 и 80% [32, 33].

Показания для проведения кольпоскопии одинаковы как для беременных, так и небеременных женщин. В 2013 г. Американское Общество Кольпоскопии и Патологии шейки матки (ASCCP) опубликовало пересмотренный в 2016 г. консенсус для ведения беременных с аномальными мазками [13].

Тактика ведения беременных с аномальными мазками

Современные рекомендации ASCCP отражают консервативный подход с аномальными результатами Пап-мазка в отсутствие инвазивного рака во время беременности. Если инвазивный рак исключен лечение переносится на послеродовой период [34].

Тактика ведения беременных с мазками типа ASCUS и LSIL

Кольпоскопия рекомендуется только при наличии в мазке атипичных сквамозных клеток, способствующих высокой степени злокачественности (АСК – Н). В случае наличия в мазках АСК-US рекомендуется использование ВПЧ теста у женщин старше 20 лет, из-за его более высокой чувствительности, чем ПАП тест для идентификации цервикальных интраэпителиальных поражений [35].

Согласно рекомендации ASCCP, при наличии в мазках LSIL во время беременности пациентку можно не наблюдать. ПАП тест и кольпоскопия рекомендуется проводить через 3–4 мес после родов, так как в 86% случаев наблюдается послеродовая регрессия LSIL [13, 36–38].

Тактика ведения беременных с HSIL

Для обследования беременной с HSIL в мазках или разночтения цитологического или кольпоскопического исследований ряд исследователей

рекомендуют прицельную биопсию [39, 40]. По поводу необходимости взятия биопсии в период беременности при отсутствии кольпоскопических признаков инвазивного рака шейки матки продолжают споры. Проведение биопсии беременной связано с риском возможных осложнений. Некоторые специалисты рекомендуют брать биопсию только в случае наличия кольпоскопических признаков, указывающих на возможный рак [41]. Однако другие данные свидетельствуют о том, что при таком подходе можно пропустить рак шейки матки. Поэтому специалисты рекомендуют брать биопсию из наиболее измененных участков [42]. До сих пор не установлена связь между прерыванием беременности и прицельной биопсией. Из-за выраженного отека и повышенной васкуляризации шейки после биопсии может развиваться кровотечение, однако гемостаз достигается без особых затруднений. Учитывая повышенный риск кровотечения во время биопсии у беременных, должны быть четкие показания к проведению процедуры. По возможности следует брать один фрагмент из участка с наиболее выраженными изменениями. Достаточно убедительно доказана способность опытных кольпоскопистов выявлять CIN путем кольпоскопии с прицельной биопсией как до, так и после родов [43]. Некоторые авторы предлагают выполнять биопсию во втором триместре, чтобы избежать осложнений, связанных со спонтанным выкидышем. Эндоцервикальное выскабливание в период беременности противопоказано, так как несет риск преждевременного разрыва плодных оболочек, преждевременного начала родов и кровотечения. Была продемонстрирована эффективность применения эндоцервикальной щеточки для взятия клеток из цервикального канала шейки матки. [44, 45]. Результаты метаанализа показали повышенный риск осложнений после конизации по поводу цервикальной интраэпителиальной неоплазии [46]. Ряд исследований продемонстрировали, что если глубина удаленного конуса составляет 10–2 мм, то прогноз развития преждевременных родов высокий [47]. Тем не менее, другие исследования показали, что, несмотря на различные степени укорочения шейки матки конизация не приводит к акушерским осложнениям [48].

S. Shanbhag и соавт. оценивали риск преждевременных родов и преждевременного излития околоплодных вод у пациенток с CIN 3, которым проводилась конизация, и у беременных без патологии. Авторы обнаружили, что преждевременные роды произошли в 12 и 15% случаях в обеих группах, соответственно, без статистически значимой разницы [49]. Несмотря на эти данные, согласно последним рекомендациям ASCCP, конизация должна проводиться только при подозрении на рак шейки матки, подтвержденной

гистологически, так как конизация связана с кровотечением у 5–15% беременных и самопроизвольным абортom более чем в 25% случаев [13]. Вместе с более высокой частотой преждевременного разрыва плодных оболочек и преждевременного начала родов, в анамнезе которых была конизация, соответственно, было отмечено значительное сокращение гестационного срока при родах ($38,23 \pm 2,51$ нед против $39,15 \pm 1,56$ нед) [50, 51].

Таким образом, беременные с предраковыми процессами шейки матки могут продолжать стандартное наблюдение у акушера-гинеколога. В I триместре беременности при Cr in situ рекомендуется прервать беременность и произвести конусовидную эксцизию шейки матки. Во II и III триместрах – возможно пролонгирование беременности на фоне кольпоскопического и цитологического контроля, через 8–12 нед после родоразрешения проводится конусовидная эксцизия или ампутация ШМ. Диспансерное наблюдение после органосохраняющих операций в 1-й год проводится не менее 6 раз, во 2-й год – 4 раза, в последующем – 2 раза в год [13].

ВЫВОДЫ

Проведенный анализ литературных источников позволил сделать ряд заключительных выводов, обобщающих понимание тактики ведения беременных с CIN.

1. Средний возраст беременных, у которых чаще диагностируют CIN, соответствует репродуктивному расцвету и составляет 30–32 года.

2. Инфицированность вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска у беременных не отличается по частоте от таковой у небеременных женщин.

3. Оценочная шкала патологических цитологических изменений у когорты беременных совпадает с аналогичными показателями небеременных.

4. Проведение цитологического скрининга показано на догестационном периоде. В случае отсутствия – при постановке женщины на учет по беременности.

5. Структурно-морфологические изменения, развивающиеся в процессе беременности в шейке матки диктуют необходимость дифференцированного подхода к цитологическому, кольпоскопическому исследованиям.

6. Низкая скорость прогрессирования диспластических поражений шейки матки во время беременности и риск малигнизации почти незначительный, в связи с чем рекомендуемая тактика ведения беременных с CIN – консервативная.

7. Выполнение хирургических воздействий на шейку матки во время беременности – по строгим показаниям, только при подозрении на инвазивный

рак шейки матки. При исключении малигнизации все дальнейшие лечебно-диагностические мероприятия проводятся в послеродовом периоде.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ: (REFERENCES)

1. Coppolillo E.F. High-grade cervical neoplasia during pregnancy: diagnosis, management and postpartum findings. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; 92: 293–297.
2. Ruengkachorn I., Benjaribal M. Cervical cancer in pregnancy. *Siriraj Med. J.* 2010; 62: 1: 47–51.
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 г. Под ред. В.И.Чиссова, В.В. Старинского, Г.В.Петровой. М.: ФГХ «МНИОИ им. П.А.Герцена», 2011; 188. / Sostojanie onko- logicheskoj pomoshhi naseleniju Rossii v 2010 g. / Pod red. V.I.Chissova, V.V.Starinskogo, G.V.Petrovoj. M.: FGKh «MNIOI im. P.A. Gercena», 2011; 188. [in Russian]
4. Liu P., Xu L., Sun Y., Wang Z. The prevalence and risk of human papillomavirus infection in pregnant women. *Epidemiol. Infect.* 2014; 142: 8: 1567–1578.
5. Brun-Micaleff E., Coffy A., Rey V., Didelot M. N. et al. Cervical cancer screening by cytology and human papillomavirus testing during pregnancy in French women with poor adhesion to regular cervical screening. *J. Med. Virol.* 2014; 86: 3: 536–545.
6. Hong Y., Li S.Q., Hu Y.L., Wang Z.Q. Survey of human papillomavirus types and their vertical transmission in pregnant women. *BMC Infect. Dis.* 2013; 13: 109.
7. Booth C.N., Bashleben C., Filomena C.A., Means M.M. et al. Monitoring and ordering practices for human papillomavirus in cervical cytology: findings from the College of American Pathologists Gynecologic Cytopathology Quality Consensus Conference working group 5. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2013; 137: 2: 214–219.
8. Fleury A.C., Birsner M.L., Fader A.N. Management of the abnormal Papanicolaou smear and colposcopy in pregnancy: an evidenced-based review. *Minerva Ginecol.* 2012; 64: 2: 137–148.
9. 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: 245–250.
10. Monteiro D.L. Trajano A.J., da Silva K.S. et al. Preinvasive cervical disease and uterine cervical cancer in Brazilian adolescents: prevalence and related factors. *Cad Saude Publica* 2006; 22: 2539–2548.
11. Biggs W.S. Cervical conisation affects pregnancy outcome. *J. Womens Health.* 2008; 13: 11: 84–85.

12. Kyrgiou M., Arbyn M., Martin-Hirsch P., Paraskevaidis E. Increased risk of preterm birth after treatment for CIN. *Br Med J*. 2012; 345: e5847.
13. Paraskevaidis E, Koliopoulos G, Kalantaridou S, Pappa L, Navro-zoglou I, K. Zikopoulos, Lolis D.E. Management and evolution of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy and postpartum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;104:67–69.
14. Massad L.S, 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012. Updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Obstet Gynaecol Can*. 2012; 34 (12): 1188–1202.
15. Урманчеева А.Ф. Гинекологический рак в сочетании с беременностью. *Практическая онкология*. 2009; 10: 4: 184–197. / Urmancheeva A.F. Ginekologicheskij rak v sochetanii s beremennost'ju. *Prakticheskaja onkologija*. 2009; 10: 4: 184–197. [in Russian]
16. Mailath-Pokorny M., Schwameis R., Grimm C., Reinthaller A., Polteraue S. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy: postpartum histopathologic outcome and review of the literature. See comment in PubMed Commons below *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016 Apr 7; 16: 74. doi: 10.1186/s12884-016-0861-8.
17. Cubo-Abert M., Centeno-Mediavilla C., Franco-Zabala P., Merced-Vázquez C., Castellví J., García A., Gil-Moreno A., Xercavins J. Risk factors for progression or persistence of squamous intraepithelial lesions diagnosed during pregnancy. *J Low Genit Tract Dis*. 2012 Jan; 16 (1): 34–38.
18. Coppolillo E.F., De Ruda Vega H.M, Brizuela J, Eliseth M.C., Barata A, Perazzi B.E. High-grade cervical neoplasia during pregnancy: diagnosis, management and postpartum findings. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013; 92: 293–297.
19. Ahdoot D., Van Nostrand K.M., Nguyen N.J, Tewari D.S., Kurasaki T, Disaia P.J., Rose G.S. The effect of route of delivery on regression of abnormal cervical cytologic findings in the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol*. 1998; 178: 1116–1120.
20. Kaneshiro B.E., Acoba J.D., Holzman J, Wachi K, Carney M.E., Effect of delivery route on natural history of cervical dysplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 192: 1452–1454.
21. Kim Y. H., Park J. S., Norwitz E. R., Park J. W. et al. Genotypic prevalence of human papillomavirus infection during normal pregnancy: a cross-sectional study. *J. Obstet. Gynaecol. Res*. 2014; 40: 1: 200–207.

22. Massad L.S., Einstein M.H., Huh W.K., Katki H.A., Kinney W.K., Schiffman M., Solomon D., Wentzensen N., Lawson H.W. 2012 Updated Consensus Guidelines for the Management Of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests And Cancers Precursors. *J Low GenTract Dis.* 2013; 17: S1–S27.
23. Belinson J.L., Wetta L. A., Matthews K.S., Kemper M.L. et al. The management of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy: is colposcopy necessary? *J. Low Genit. Tract Dis.* 2009; 13: 3: 182–185.
24. Роговская С.И., Липова Е.В. Шейка матки, влагалище, вульва. Руководство для практикующих врачей. М.: StatusPreasens, 2014. / Rogovskaja S. I., Lipova E. V. Shejka matki, vlagalishhe, vul'va. Rukovodstvo dlja praktikujushhikh vrachej. M.: Status- Preasens, 2014. [in Russian]
25. Schneider V., Barnes L.A. Ectopic decidual reaction of uterine cervix; frequency and cytologic presentation. *Acta Cytol.* 1981; 25: 616–622.
26. Tapisiz O. L., Ertan K., Tyner J., Borahay M. et al. Cytology at the time of cervical colposcopy. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2013; 34: 1: 36–38.
27. Brown D., Berran P., Kaplan K. et al. Special situations: abnormal cervical cytology during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2005; 48: 178–185.
28. Shrago S.S. The Arias-Stella reaction. A case report of a cytologic presentation. 1977; 21: 310–313.
29. Mulvany N.J., Khan A., Ostor A. Arias-Stella reaction associated with cervical pregnancy; report of a case with cytologic presentation. *Acta Cytol.* 1994; 38: 218–222.
30. Jain A.G., Higgins R.V., Boyle M.J. Management of lowgrade squamous intraepithelial lesions during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 177: 298–302.
31. Wright T.C., Massad L.S., Dunton C.J, Spitzer M., Wilkinson E.J., Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 197 (4): 340–5.
32. Sherman M.E., Schiffman M, Herrero R, Kelly D, Bratti C, Mango L.J., Alfaro M., Hutchinson M.L., Mena F., Hildesheim A., Morales J., Greenberg M.D., Balmaceda I., Lorinc A.T. Performance of a semiautomated Papanicolaou smear screening system: results of a population-based study conducted in Guanacaste, Costa Rica *Cancer.* 1998; 84: 273–280.
33. Fleury A.C., Birsner M.L, Fader, Minerva A.N. Management of the abnormal Papanicolaou smear and colposcopy in pregnancy: an evidenced-based review. *Minerva Ginecol.* 2012 Apr; 64 (2): 137–48.
34. Massad L.S, Einstein M.H, Huh W.K, Katki H.A, Kinney W.K, Schiffman M. and all.. 2012 Updated Consensus Guidelines for the Management of abnormal

cervical cancer screening tests and cancers precursors. *J Low Gen Tract Dis.* 2013; 17: S1–S27.

35. De Simone C.P., Day M.E., Tovar M.M., Dietrich 3rd C.S., East-hamM.L., Modesitt S.C. Rate of pathology from atypical glandular cellPap tests classified by the Bethesda 2001 nomenclature. *Ob- stetGynecol.* 2006; 107: 1285–1291.

36. Origoni M., Carminati G., Sideri M., Clementi M., Rolla S., Candiani

37. M. «Low-grade positivity» of HPV viral load after atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) cytology identifies women at low-risk for cervical intraepithelial neoplasia grade 2 and

38. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2012; 33: 261–264.

39. Coleman C.A. Evaluation and management of abnormal cervical cytology during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2013; 56: 51–54.

40. Tapisiz O.L., Ertan K., Tyner J., Borahay. Cytology at the time of cervical colposcopy. Management of the abnormal Papanicolaou smear and colposcopy in pregnancy: an evidenced-based review. 2013; 34 (1): 36–8.

41. Coppolillo E.F., Ruda D.E., Vega H.M., Brizuela A.J., Eliseth M.C, Barata A., Perazzi B.E. High-grade cervical neoplasia during preg- nancy: diagnosis, management and postpartum findings. *Acta Ob- stet Gynecol Scand.* 2013; 92: 293–297.

42. Fader A.N., Alward E.K., Niederhauser A., Chirico C., Lesnock JI, Zwiesler D.J., Guido R.S., Lofgren D.J., Gold M.A., Moore Cervical dysplasia in pregnancy: a multi-institutional evaluation. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 203: 113.e1-6.

43. Shanbhag S., Clark H., Timmaraju V., Bhattacharya S., Cruick- shank M. Pregnancy outcome after treatment for cervical intraep- ithelial neoplasia. *Obstet Gynecol.* 2009; 114: 727–735.

44. Khalid S., Dimitriou E., Conroy R., Paraskevaidis E., Kyrgiou M., Harrity C., Arbyn M, Prendiville W. The thickness and volume of LLETZ specimens can predict the relative risk of pregnancy-related morbidity. *BJOG.* 2012; 119: 685–691.

45. Van Hentenryck M., Noel J.C., Simon P . Obstetric and neonatal outcome after surgical treatment of cervical dysplasia. *Eur J Ob- stet Gynecol Reprod Biol.* 2012; 162: 16–20.

46. Jin G. Pregnancy outcome following loop electrosurgical excision procedure (LEEP) a systematic review and meta-analysis. *Arch Gy- necol Obstet.* 2014; 289 (1): 85–89.

47. Khalid S., Dimitriou E., Conroy R., Paraskevaidis E. at al. The theckne LLETZ specimens can predict the relative risk of pregnan- cy-related morbidity.*BJOG.*2012; 119; 685–691.