



«Подводные камни» цервикального скрининга

С. В. Фириченко¹, И. Б. Манухин¹, С. И. Роговская^{2, 3}, Е. И. Манухина¹

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, г. Москва

³ Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии, г. Москва

Цель обзора: мобилизовать врачебное и научное сообщество России на реальные действия по профилактике рака шейки матки (РШМ).

Основные положения. В обзоре описываются основные составляющие цервикального скрининга и современные технологии, применяемые в мире, с позиций их эффективности и экономических затрат для здравоохранения.

Заключение. Для эффективного снижения заболеваемости и смертности от РШМ в России необходима спланированная государственная программа цервикального скрининга, которая способна охватить большую часть целевого женского населения.

Ключевые слова: профилактика рака шейки матки, скрининг.



Pitfalls in Cervical Screening

S. V. Firichenko¹, I. B. Manukhin¹, S. I. Rogovskaya^{2, 3}, E. I. Manukhina¹

¹ A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

³ Russian Scientific Center for Medical Rehabilitation and Spa Medicine, Moscow

Objective of the Review: To mobilize the Russian medical and scientific community to take action for cervical cancer prevention.

Key Points: The paper describes the main elements of cervical screening and the modern technologies used around the world, in terms of their effectiveness and the public health costs.

Conclusion: An effective reduction in cervical cancer morbidity and mortality in Russia requires a planned state program of cervical screening, which is capable of covering the majority of the target female population.

Keywords: cervical cancer prevention, screening.

Рак шейки матки (РШМ) остается одной из ведущих причин смертности во всем мире, по оценкам ВОЗ, число заболевших составляет 530 000 в год на 3 млрд 562 млн женщин мира, и около 266 000 женщин каждый год умирают от РШМ. Среднемировой «грубый» показатель заболеваемости составляет 14,9 на 1 млн женского населения. Около 80% всех случаев рака регистрируют в развивающихся странах Южной Америки, Африки и Азиатского региона.

В мировом масштабе РШМ занимает 4-е место среди наиболее распространенных форм рака и 2-е место после рака молочной железы у женщин [1]. Однако это усредненные показатели, и в целом ряде стран дело обстоит иначе. Например, в США РШМ занимает только 8-е место среди наиболее распространенных форм рака среди женщин и 14-е среди причин смерти от злокачественных опухолей. В Европейском союзе регистрируют 34 000 новых больных в год, и около 16 000 умирают от цервикального рака. Самый высокий показатель заболеваемости в Румынии — 28,6/100 000, а самый низкий — в Швейцарии — 3,6/100 000 [2].

Для здравоохранения РФ РШМ также является существенной проблемой. В структуре злокачественных заболеваний у женщин в 2016 г. РШМ занимал 5-е место (5,3%) после рака молочной железы (21,0%), новообразований кожи (14,4%), тела матки (7,7%), толстой кишки (7,1%), соответственно среди опухолей репродуктивной системы — 3-е место. Удручает тот факт, что с 2003 г. отмечается рост заболеваемости

РШМ в РФ: 2003 — 11,5, 2007 — 12,5, 2010 — 13,7, 2014 — 14,2, 2016 — 15,5 на 100 000 [3]. Таким образом, за 13 лет заболеваемость РШМ в РФ выросла на 34,8%.

Абсолютное число женщин с впервые установленным диагнозом РШМ в РФ в 2016 г. составило 17 212. Однако в статистику вошли 4318 (25,1%) случаев карциномы *in situ*, которая, согласно современной клинико-морфологической классификации, относится к предраку. Значит, число больных реальным (инвазивным) раком — 12 894, что меняет статистику.

Возникновение РШМ в результате инфицирования канцерогенными типами ВПЧ доказано благодаря исследованиям Гарольда цур Хаузена, удостоенного за это в 2008 г. Нобелевской премии. Установление этиологической роли персистирующей ВПЧ-инфекции как основного фактора канцерогенеза шейки матки позволило разработать две эффективные стратегии профилактики РШМ [4]:

- первичная включает меры, предотвращающие инфицирование ВПЧ, — это образовательные программы и вакцинация против ВПЧ;
- вторичная направлена на раннее выявление и эффективное лечение предраковых поражений — цервикальный скрининг.

Несмотря на успехи вакцинации против ВПЧ в ряде стран и официального одобрения ее использования ВОЗ, имеются сложности реализации этой стратегии в мире. Высокая

Манухин Игорь Борисович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: Katemanu@mail.ru

Манухина Екатерина Игоревна — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: Katemanu@mail.ru

Роговская Светлана Ивановна — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; главный научный сотрудник ФГБУ РНЦ МРИК Минздрава России. 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. E-mail: srogovskaya@mail.ru

Фириченко Сергей Викторович — д. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: Firichenko@mail.ru

стоимость ограничивает использование вакцин в странах с малыми ресурсами, при этом не стоит забывать, что большая часть случаев РШМ приходится именно на них. Вакцинация не обеспечивает достаточную эффективность при текущей ВПЧ-инфекции, она не защищает от всех онкогенных типов, не отменяет необходимость скрининга в дальнейшем [5]. Поэтому цервикальный скрининг останется основной профилактикой РШМ, даже среди широко вакцинированных популяций, в течение ближайших десятилетий. В основе скрининга лежит своевременное выявление и лечение предраковых заболеваний шейки матки — цервикальной интраэпителиальной неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 1–3. Единственным эффективным лечением CIN в настоящее время является хирургическое, принцип которого — удаление патологически измененной ткани в пределах здоровой. В странах с хорошо организованным скринингом заболеваемость и смертность от РШМ снизилась на 50–70%. Между тем продолжают дискуссии в отношении следующих моментов:

- выбора того или иного первичного теста для скрининга;
- возраста начала, окончания и периодичности скрининга;
- тактики врача при позитивном результате скрининга;
- эффективности и безопасности лечения;
- экономической эффективности различных стратегий.

Для выявления заболевания нужен специальный скрининговый тест — недорогой, нетравматичный, с высокими чувствительностью и специфичностью. Следует помнить, что первичный тест не устанавливает диагноз, а только выявляет из целевой популяции когорту женщин, у которых с высокой вероятностью есть CIN или начальные стадии рака. С 50-х годов прошлого века основным тестом является цитологическое исследование мазков, взятых из шейки матки и цервикального канала.

ЦИТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Цитология позволяет выявить как предраковые поражения, так и ранние стадии инвазивного рака. В настоящее время, согласно рекомендации ВОЗ, для описания цитологических заключений используется классификация Бетесда (The Bethesda system) [6]. Эта классификация наиболее точно соответствует биологии цервикального канцерогенеза и разделяет ВПЧ-поражения на две группы: низкой и высокой степени — low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) (\leq CIN 1) и high grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) (CIN2+). К ее достоинствам относятся доступность получения материала, небольшие затраты, возможность забора средним медперсоналом [7]. Из недостатков следует отметить неприспособленность метода для выявления аденокарциномы шейки матки, наличие трудно классифицируемых цитологических изменений (категория ASC-US — atypical squamous cells undertermined significance), а самое главное — недостаточную чувствительность. Аденокарцинома — второй после плоскоклеточного рака шейки матки вариант опухоли, встречающийся с частотой до 20%, ассоциированный с ВПЧ только на 43–89%, ее источником служат железистые и резервные клетки [8]. Чувствительность цервикальной цитологии для поражений HSIL (CIN2+) не достигает 70%, что дает до 20–30% ложноотрицательных результатов [9]. Известно, что до 25% женщин с РШМ проходили регулярный скрининг и имели нормальные цитологические заключения [10]. Один из способов повышения эффективности цитологического скрининга — качественный забор материала.

Использование современных щеток (Cytobrush и др.) повышает чувствительность теста.

При обнаружении атипических клеток в цервикальной цитологии практика повторного забора мазка после проведения противовоспалительного лечения без выполнения уточняющих диагностических процедур: ВПЧ-тестирования, кольпоскопии (КС) — является ошибкой. С целью снижения роли человеческого фактора и повышения качества мазков в 1998 г. в США была предложена новая технология приготовления цитопрепаратов — жидкостная цитология (ThinPrep, AutoCyte Prep). Данные метаанализа не показали увеличение чувствительности теста, но подтвердили значимое снижение количества некачественных препаратов при жидкостном методе [11]. В последние годы был предложен автоматизированный цитологический скрининг (PAPNET, AutoPap, AutoCyte). Крупное исследование MAVARIC (2011) установило уменьшение чувствительности и повышение экономических затрат при автоматизированном скрининге по сравнению с ручным, что не позволяет рекомендовать его в качестве первичного [12]. В целом цитологический метод требует хорошей инфраструктуры, квалифицированных специалистов, регулярных посещений для тестирования. Это сделало цитологию недоступной для бедных стран.

ТЕСТ НА ДНК ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

Установление этиологической роли ВПЧ в развитии РШМ позволило рассматривать определение ДНК вируса как эффективный инструмент скрининга. Недостатком многих тестов является недостаточная информация о так называемой клинической чувствительности. Есть аналитическая чувствительность — это нижний порог обнаружения количества искомой ДНК в образце, обычно в миллилитре. Теоретически тест может обнаружить всего одну ДНК-копию вируса. Но является ли это полезным в практическом отношении? В отличие от аналитической клиническая чувствительность отражает долю или процент выявленных поражений, например CIN2+, среди позитивных результатов теста. Множеством исследований установлено, что в подавляющем числе случаев CIN2+ число геномов ВПЧ на 1 мл клинического материала, или так называемая вирусная нагрузка, составляет 50 000 и более [13, 14]. Вирусная нагрузка ниже определенного значения — «порога» — не встречается в образцах CIN2+ и ассоциируется с регрессией инфекции [15]. Таким образом, коммерческий тест с высокой аналитической чувствительностью часто обладает низкой клинической специфичностью, так как он выявляет малое количество вирусной ДНК, не связанной с наличием поражения и с очень низким риском развития рака.

Первым ВПЧ-тестом, одобренным Food and Drug Administration (FDA) и рекомендованным для цервикального скрининга, стал Hybrid Capture 2 HPV DNA test (HC2) фирмы Digene (США). Он позволяет в ходе одной реакции провести идентификацию 13 самых онкогенных типов ВПЧ и «отсекает» низкую концентрацию ДНК ВПЧ от клинически значимой. Порог чувствительности составляет 105 копий ДНК ВПЧ в 1 мл клинического материала. Кроме того, все новые ВПЧ-тест-системы должны проходить валидацию в сравнении с референтным-ВПЧ тестом, в качестве которого в настоящее время рекомендуется использовать HC2. Существует еще четыре одобренных FDA тестов: Cervista, Cervista 16/18, Cobas тест и АРТИМА тест. В РФ зарегистрированы только HC2 и Cobas тест. Существенным минусом этих тестов является высокая стоимость.

Целый ряд рандомизированных исследований и мета-анализов показали, что ВПЧ-тест обладает более высокой чувствительностью для выявления CIN2+, чем цитологическое исследование. В среднем диапазон чувствительности HC2 для обнаружения CIN2+ — 84–97% [16]. Средняя специфичность ДНК-ВПЧ-теста для исключения CIN2+ составила 87,5% (диапазон: 61–95%) [17]. Специфичность ДНК-ВПЧ-теста еще ниже среди женщин моложе 30 лет, у которых часто встречается транзиторная ВПЧ-инфекция, не имеющая большого клинического значения.

Многие производители предлагают тесты для выявления и типирования ВПЧ, однако следует помнить, что далеко не все из них стандартизированы, и поэтому низкие показатели специфичности могут приводить к ложнопозитивным результатам и подвергать пациенток необоснованным страхам, лечебным и диагностическим процедурам. И даже без этих недостатков ДНК-ВПЧ-тестирование несет в себе риск гипердиагностики и ненужных КС, психологического стресса и, возможно, необоснованного лечения.

Нами проведено исследование в группе 217 молодых женщин, подвергнутых КС и последующей биопсии. Среди них были 80 пациенток, у которых только позитивный ДНК-ВПЧ-тест послужил причиной для выполнения КС (по требованию). Несмотря на разъяснения, что позитивный ДНК-ВПЧ-тест в молодом возрасте (до 25 лет как минимум) в большинстве случаев является свидетельством транзиторного носительства вируса и не ассоциируется с предраковыми поражениями шейки матки, а КС может повлечь за собой инвазивное вмешательство, пациентки выразили настойчивое желание пройти исследование со всеми вытекающими последствиями [18]. Поэтому очевидно, что широкое бесконтрольное использование ДНК-ВПЧ-тестов, часто не валидированных, у нецелевых групп женщин приводит к необоснованным затратам, потенциальным рискам и может быть признано вредным. Для решения этой проблемы в настоящее время сформированы строгие требования к ВПЧ-тестам [19]. Они должны:

- выявлять одновременно не менее 13 типов ВПЧ высокого канцерогенного риска (16-й, 18-й, 31-й, 33-й, 35-й, 39-й, 45-й, 51-й, 52-й, 56-й, 58-й, 59-й, 68-й);
- обладать высокой специфичностью, не уступающей цитологическому исследованию, т. е. выявлять только клинически значимую концентрацию вируса — высокую вирусную нагрузку (порог $\geq 1,0$ пкг/мл);
- быть простыми, быстрыми в исполнении, недорогими, с автоматизированным учетом результатов.

В 2004 г. по заказу Департамента здравоохранения Правительства Москвы были разработаны и ныне широко используются первые отечественные ВПЧ-тесты «АмплиСенс ВПЧ-скрин EP», «АмплиСенс ВПЧ-скрин FER», «АмплиСенс ВПЧ-скрин-титр FRT», удовлетворяющие всем требованиям к скрининговым ВПЧ-тестам.

Значение ВПЧ-теста в первичном скрининге находится в стадии активного обсуждения. В Европе, где успешно действуют скрининговые программы на основе цитологического исследования, ВПЧ-тест в них не включен именно по причине множества ложнопозитивных результатов у женщин до 30 лет. В качестве первичного теста он может быть использован только с 35 лет [20]. Аргументом сторонников использования теста на ВПЧ в первичном скрининге является то, что высокая прогностическая значимость отрицательных результатов позволяет существенно увеличить интервал скрининга. Например, в США пришли к решению добавить

ВПЧ-тест к цитологическому мазку у женщин после 30 лет (котестинг), что увеличило интервал скрининга до 5 лет, если оба теста негативные [21]. Кроме того, с 2014 г. в США разрешен альтернативный скрининг у женщин начиная с 25 лет и использование в качестве первичного ДНК-ВПЧ-теста с определением 16-го и 18-го типов.

При выявлении любых онкогенных типов пациентка направляется на цитологическое исследование, а при наличии 16-го или 18-го — сразу на КС [22]. Таким образом, на основании данных, полученных во многих крупных исследованиях, на сегодня полезность ВПЧ-тестирования установлена в следующих случаях:

- для первичного скрининга у женщин старше 30 лет в сочетании с цитологическим исследованием или в качестве самостоятельного теста;
- для разрешения неопределенных результатов цитологии (ASC-US);
- для постлечебного мониторинга CIN2+ в качестве «теста на излеченность».

ОПТИКОЭЛЕКТРОННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ПРЕДРАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

В последнее время активно обсуждается возможность использования в первичной диагностике предраковых заболеваний шейки матки оптоэлектронных методов, главные достоинства которых — объективность теста, то есть отсутствие человеческого фактора при интерпретации результата, неинвазивность, отсутствие зависимости от лабораторной инфраструктуры и возможность получения немедленного результата.

Одной из современных методик детекции цервикальной неоплазии в режиме реального времени является оптоэлектронная технология. В основе технологии лежит способность неизменной ткани и ткани с явлениями CIN по-разному отражать и поглощать световые и электрические импульсы. Данная технология обычно реализуется в портативных диагностических сканерах.

В РФ зарегистрирован и разрешен к применению сканер TruScreen. Исследование проводится зондом-датчиком, который генерирует оптические импульсы видимого, инфракрасного и ультрафиолетового спектров, а также электрические импульсы ниже нормального физиологического порога чувствительности путем легких касаний поверхности шейки матки в определенной последовательности и занимает 1–2 минуты. Одновременно зонд считывает обратное рассеяние и отражение и анализирует полученные данные с помощью встроенного микрокомпьютера и выдает результат о наличии или отсутствии CIN [23].

Чувствительность TruScreen для HSIL (CIN2+) практически не отличается от цитологии и составляет 67–70% [24], а по некоторым сведениям, достигает 87% [25]. Специфичность для нормы, по разным данным, — от 68% до 84% [24, 25].

Скрининг с мгновенным получением ответа имеет преимущество, так как уменьшается беспокойство от ожидания, исключена «потеря» пациентки с позитивным результатом, есть возможность на том же визите провести уточняющую диагностику (КС) и даже лечение. Но недостаточное количество исследований не позволяет пока рекомендовать оптоэлектронные методы в качестве организованного скрининга. Обычно они применяются в сочетании с другими тестами в качестве вспомогательных технологий. Что касается определения молекулярных маркеров предрака

и РШМ, таких как p16ink4a, Ki67, Mcm5, мРНК E6/E7 и других, то для внедрения его в практику в качестве самостоятельного скрининга нужна более тщательная клиническая оценка [26]. В настоящее время они могут быть использованы для улучшения специфичности цитологии или ВПЧ-теста.

ВИЗУАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ

Визуальные методы играют важную роль в профилактике РШМ, особенно в странах с невозможностью применения относительно дорогих технологий. Визуальный скрининг может быть проведен с помощью одной из двух проб:

- проба с 3–5% раствором уксусной кислоты — VIA (в т. ч. спекулоскопия — оценка реакции эпителия в хемилюминесцентном свете);
- проба с раствором Люголя — VILI (Шиллер-тест).

Метод предельно прост — тест с уксусной кислотой проводят без увеличения (кольпоскопа), при этом не оценивают ни сосудистый рисунок, ни переходную зону, а результат регистрируют либо как позитивный — побеление эпителия есть, либо как негативный — побеления нет. В тесте VILI оценивается наличие или отсутствие йод-позитивного окрашивания.

Доказательная база в поддержку визуального метода скрининга значительно расширилась за последние несколько лет, особенно после крупномасштабных исследований в Индии, Латинской Америке, Африке, Таиланде и Китае. Собранные данные позволили утверждать, что для диагностики CIN2+ визуальные методы скрининга имеют чувствительность, сравнимую с цитологическим мазком. Для VIA чувствительность варьирует в диапазоне от 67% до 79%, а для VILI составляет от 57% до 98% [27, 28]. Однако визуальный метод гораздо менее специфичен, чем цитология. Специфичность VIA для исключения CIN2+ составляет 66,6–87%, то есть доля ложнопозитивных результатов может достигать 34,4% [39, 30]. Эта характеристика теста имеет особо негативное значение при стратегии «скрининг и сразу лечение». Преимущества визуального скрининга — доступность и малозатратность, недостатки — низкие специфичность и информативность у женщин в постменопаузе, когда переходная зона часто локализуется в цервикальном канале и не видна при осмотре.

НАЧАЛО, ОКОНЧАНИЕ И ПЕРИОДИЧНОСТЬ СКРИНИНГА

Для повышения эффективности скрининга необходимо, чтобы он охватил большую часть целевого женского населения. Существует мнение, что раннее начало скрининга может принести больше вреда, чем пользы. Считается, что риск развития рака до 25 лет незначителен, а ВПЧ обычно носит транзитный характер. Таким образом, ранний скрининг способен привести к необоснованному лечению CIN с вероятностью самостоятельной регрессии, что может причинить потенциальный вред репродуктивному здоровью. В большинстве стран Европы к скринингу привлекают с 25 лет [31]. В США цервикальный скрининг до 21 года запрещен [21]. Но следует помнить, что длительная персистенция онкогенных типов ВПЧ — необходимое условие канцерогенеза, поэтому возраст начала половой жизни и, как следствие, возможного инфицирования должен учитываться для определения начала скрининга, обычно не ранее чем через 3 года после полового дебюта [32]. В России в 2016 г. среди всех 172 212 больных РШМ женщин моложе 30 лет с впервые выявленным раком — 679, из них в возрасте

до 25 лет — 96, моложе 20 лет — только 3 пациентки [3]. Однако в это общее число включены и женщины с карциномой *in situ*, которая, согласно современной морфологической классификации, относится к не к РШМ, а к предраковым поражениям CIN 3 (HSIL). Пациентки моложе 25 лет имели CIN 3 (*in situ*) или инвазивный процесс? Статистика об этом умалчивает.

В сроках окончания скрининга наблюдается большее единодушие — 60–65 лет. После 65 лет женщины имеют низкий риск заболеть РШМ, особенно при негативных предшествующих тестах. Обоснованность дискуссий о возрастном диапазоне скрининга подтверждается исследованием R. P. De Bie и соавт. (2011), в котором из 401 пациентки с диагностированным инвазивным РШМ в Нидерландах 45 (11,2%) молодых женщин еще не начали скрининг, а 87 (21,7%) заболевших были старше и уже его завершили (диапазон в Нидерландах — 30–60 лет) [33]. В данном случае очевидна проблема позднего начала и раннего окончания скрининга.

Что касается интервалов скрининга, то единого мнения также нет. В Европе для женщин с нормальной цитологией допустим интервал 3 года, а после 50 лет он может быть увеличен до 5 лет. Примерно такой же подход существует в США [21]. Очевидным на сегодня является факт, что ежегодный скрининг нецелесообразен. Снижение ожидаемой заболеваемости РШМ при 5-летнем интервале составляет 84%, 3-летнем — 91%, а при ежегодном — 93% [31]. Разница не так велика, однако существенно возрастает количество обследований — с 9 до 15 и до 45 в среднем на протяжении жизни. Из-за несовершенства любого теста и обязательной доли гипердиагностики, кроме расходов, повышается вероятность необоснованного лечения и его потенциальных осложнений.

СТРАТЕГИЯ СКРИНИНГА

В развитых странах успешно действуют традиционные программы по этапному принципу, где первичным тестом является обычно цитология с последующей КС и биопсией и только затем лечением. Эта стратегия связана с наименьшим риском необоснованного лечения. Но что делать, если нет ресурсов для организованного скрининга? Существует понятие «оптимальный скрининг», когда при наименьших затратах извлекается максимальная польза. Эксперты ВОЗ для стран с низкими ресурсами рекомендуют стратегию под названием «скрининг — лечение» (screen and treat). В основе такой стратегии лежит использование одного из тестов в качестве первичного (желательно недорогого), и в случае позитивного результата сразу проводится лечение без промежуточной сортировки и дополнительной диагностики.

По мнению ВОЗ, наиболее эффективно (правильнее сказать, оптимально) использование в качестве первичного теста VIA или ВПЧ-тест. В идеале при позитивном VIA-тесте лечение, чаще всего криодеструкция, проводится во время этого же визита. Однако из-за ложнопозитивных результатов число необоснованно пролеченных женщин при VIA будет составлять от 127 до 250 на 1000, а при ВПЧ-тесте — 157 на 1000 женщин (Guidelines for Screening and Treatment of Precancerous Lesions for Cervical Cancer Prevention, 2013). ВОЗ объясняют эту рекомендацию тем, что снижение заболеваемости РШМ почти одинаковое с традиционной стратегией, но вторая, несмотря на гипердиагностику и чрезмерное лечение, значительно дешевле.

КОЛЬПОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

КС, предложенная в 1925 г. Гансом Хинсельманом, сегодня играет роль уточняющего метода диагностики предрака и РШМ для решения вопроса о биопсии или немедленном лечении. При проведении КС используются тесты с 3–5% раствором уксусной кислоты и водным раствором Люголя. Проба с уксусной кислотой — самый важный этап КС, поскольку дает максимум информации для оценки состояния эпителия и позволяет выявить истинные предраковые изменения (CIN2+). Действие уксусной кислоты в виде побеления измененного эпителия обусловлено обратимой дегидратацией эпителия с повышенной плотностью ядер, что имеет место при CIN.

Попытки использовать КС в качестве скрининга не увенчались успехом. Помимо того, что КС занимает много времени, требует специально подготовленного специалиста и оборудования, она, несмотря на высокую чувствительность, имеет низкую специфичность. Следует помнить, что не только CIN2+ дают ацетобелую реакцию, но и CIN 1, незрелая метаплазия, репаративные изменения и т. д.

В 2012 г. опубликованы результаты метаанализа 32 исследований, включившего 10 598 женщин, целью которого было оценить чувствительность и специфичность кольпоскопически направленных биопсий для выявления CIN2+ и аденокарциномы, а последующее гистологическое исследование образца расширенной биопсии (после loop electrosurgical excision procedure (LEEP), CONE или ножевой конизации) использовали в качестве референсного метода [34]. Прицельной биопсии подвергали любой атипичский эпителий. Средняя чувствительность прицельной биопсии, а стало быть, самой КС для диагностики CIN2+ при пороге биопсии CIN1+ составила 91,3% (95%-ный ДИ: 85,3–94,9%), а специфичность — 24,6% (95%-ный ДИ: 16,0–35,9%). То есть если подвергать лечению всех женщин с результатом прицельной биопсии CIN 1 и хуже, будет пропущено только 8,7% CIN2+, однако при этом лечению будут подвергнуты 75,4% женщин, не имеющих истинного предракового заболевания. Именно из-за гипердиагностики КС считается неприемлемой для скрининга, и нигде в мире, кроме России, не используется в качестве метода первичной диагностики предрака шейки матки. Таким образом, КС очень эффективна для оценки наличия и тяжести CIN у женщин с позитивным первичным скрининг-тестом для решения вопроса об экцизии (подход «увидел — лечи») или для выбора места биопсии. КС не ставит окончательный диагноз, но вплотную подводит нас к нему. Еще раз стоит подчеркнуть, что КС неэффективна в качестве способа первичной диагностики CIN.

Резюмируя роль кольпоскопического исследования в программе профилактики РШМ, следует отметить, что в РФ КС используется практически рутинно (Приказ МЗ РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»). Но не стоит забывать, что при отсутствии специальной подготовки этот метод теряет свое значение в качестве надежного диагностического и сортировочного исследования для отбора женщин, нуждающихся в экцизии, и может приводить к гипердиагностике поражений и необоснованным экцизиям со всеми последующими рисками и осложнениями. Более того, применение ВПЧ-тестирования для первичного скрининга увеличивает роль КС. Поскольку ВПЧ-тест обладает недостаточной специфичностью, КС станет еще более важной в будущем [35].

БИОПСИЯ И ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Самое раннее описание предрака шейки матки было сделано в 1888 г. (John Williams), он был назван внутриэпителиальной карциномой, а позднее — карциномой (раком) *in situ*. Гистологические изменения клеток при этом похожи на рак, но они не проникают через базальную мембрану, а затрагивают только эпителий, поэтому раком не считаются. К началу 1950-х гг. стало ясно, что могут существовать внутриэпителиальные поражения шейки матки, которые гистологически менее выражены, чем карцинома *in situ*. В 1952 г. J. Reagan и D. Hicks предложили для них термин «дисплазия», которую они разделили на легкую, умеренную и тяжелую. Уже в 1950-х гг. некоторые патологи и клиницисты утверждали, что *in situ* имеет небольшой риск перехода в цервикальный рак, но гистологическая общность с цервикальным раком в конечном счете зафиксировала эту связь в термине. Такая формулировка в диагнозе причиняет огромный психологический стресс больным и может быть признана вредной.

Самое глубокое изменение в гистологической терминологии произошло в 1969 г., когда R. Richart ввел термин «цервикальная интраэпителиальная неоплазия» (*cervical intraepithelial neoplasia*), чтобы подчеркнуть связь с предшественником рака. Легкую дисплазию стали называть CIN 1, умеренную — CIN 2, тяжелую — CIN 3. Окончательно было установлено отсутствие объективных отличий в разделении CIN 3 и *in situ* на основании гематоксилин-эозин-окрашенных препаратов и применения иммуногистохимических маркеров.

Прицельная биопсия не является надежным инструментом диагностики, так как биоптат — это небольшой участок в пределах зоны поражения и не всегда отражает его истинную тяжесть. Но даже при получении репрезентативного биоптата возможны ошибки в диагнозе ввиду субъективности морфологической оценки поражения, особенно в интерпретации CIN 2. Только поражение CIN 3 считается предраковым состоянием с высоким риском развития инвазивной карциномы и поэтому требует лечения. Регресс поражения при CIN 2, особенно у молодых женщин, происходит намного чаще (39–65%), чем CIN 3 [36], но принято считать, что CIN 2 тоже требует лечения. Между тем вопрос субъективности различий между CIN 2 и CIN 3 стал очевидным с конца 1980-х гг. [37]. Исследование демонстрирует значительную разницу мнений патологов при оценке CIN 2, которая при пересмотре часто оказывается либо CIN 1, либо CIN 3 [38]. Понимание этого привело к признанию, что 2-уровневая классификация цервикальных интраэпителиальных поражений на низкую и высокую степень является более уместной и гистологически правильной, чем 3-уровневая (на CIN 1, 2, 3). Поэтому на последней согласительной конференции с участием 35 профессиональных медицинских организаций в Сан-Франциско (2012) была рекомендована 2-уровневая классификация для всех ВПЧ-ассоциированных плоскоклеточных эпителиальных поражений на низкую (LSIL) и высокую (HSIL) степень [39]. Исключение составили только подростки и юные женщины, для которых рекомендуется применять прежнюю 3-уровневую классификацию [39]. При широком использовании 2-уровневой классификации можно существенно улучшить согласие между патологами и воспроизводимость диагноза по сравнению с таковыми при применении 3-уровневой системы. Пока правильная классификация цервикального предрака остается вопросом дебатов, воспроизводимость гистологического диагноза является краеугольным камнем для осуществления эффективного скрининга. Кроме того, некоторые изменения, не связанные с предраком, например атрофия, незрелая метаплазия, процессы

репарации или воспаления, а также просто неправильно (тангенциально) сделанный срез могут имитировать CIN2+ [40].

Правильный диагноз биопсии имеет решающее значение, поскольку влечет необходимость агрессивного лечения. Накопленные данные свидетельствуют, что для улучшения диагностики в этих ситуациях целесообразно определение экспрессии биомаркеров. В 2012 г. рабочая группа патологов проанализировала данные 2291 публикации, связанной с использованием совместно с гистологическим исследованием гематоксилин-эозин-окрашенных препаратов различных биомаркеров, таких как p16^{ink4a}, Ki-67 (Mib1), ProExC, ВПЧ 16/18 мРНК, теломераза/TERC и т. д. Было заключено, что только p16^{ink4a} биомаркер отражает биологию ВПЧ-канцерогенеза и приводит к улучшению точности интерпретации биопсийного препарата [39]. Для других биомаркеров не получено достаточно данных, чтобы широко рекомендовать их использование по отдельности или в комбинации. На сегодня иммуногистохимическое (ИГХ) определение экспрессии p16^{ink4a} биомаркера рекомендуется в следующих случаях [39]:

- гистологический (гематоксилин-эозин) диагноз дифференцируют между предраком (CIN2+) и имитирующими процессами: атрофией, незрелой метаплазией, репаративным процессом, тангенциальным срезом;
- гистологический диагноз соответствует CIN 2 или вызывает сомнения в принадлежности к поражению высокой степени (HSIL);
- гистологический диагноз вызывает профессиональное разногласие о наличии или отсутствии предракового поражения (HSIL);
- гистологический диагноз интерпретируется как CIN 1, но имеется высокий риск CIN2+, цитология: HSIL; atypical squamous cells, cannot exclude HSIL (ASC-H); ASC-US ВПЧ16+; atypical glandular cells (AGC).

Рутинное определение экспрессии p16^{ink4a} как дополнения к гистологической оценке экземпляров биопсии нормы и CIN 1 не следует использовать во избежание повышения тяжести поражения до HSIL. ИГХ исследование биоптатов с CIN 3 также не рекомендуется во избежание снижения тяжести диагноза. Кроме того, нет доказательств, чтобы определять тяжесть поражения исключительно на основании экспрессии p16^{ink4a} в биоптате. Следовательно, ИГХ исследование на p16^{ink4a} не должно использоваться для первоначальной оценки биопсии.

Вопрос о выполнении эндоцервикального кюретажа во время КС и после биопсии остается дискуссионным. Данные о диагностической ценности эндоцервикального образца противоречивы. Если кюретаж производится как дополнение к эксцизии, то считается, что он имеет ограниченную ценность и увеличивает выявление поражений CIN2+ только на 1% [41]. Большинство специалистов считают, что эндоцервикальный кюретаж целесообразно выполнять в случае неполной визуализации переходной зоны (зона трансформации 3-го типа), при повторной эксцизии (неэффективное предыдущее лечение CIN2+) и при наличии AGC (AGC-H, аденокарцинома *in situ*) в цервикальной цитологии. Результаты гистологического исследования соскоба имеют только прогностический характер в отношении остаточного поражения и определения дальнейшей тактики. Выскабливание цервикального канала противопоказано при беременности.

ЭКСЦИЗИОННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ

Петлевая эксцизия, в т. ч. конизация, является самым широко применяемым в мире методом лечения, который заключается

в электрохирургическом иссечении ткани шейки матки проволочной петлей различной формы и размера. По мнению ряда исследователей, эксцизия может приводить к повышению риска преждевременных родов (ПР), по мнению других, никакого влияния нет [42]. В настоящее время считается доказанным, что только ножевая конизация шейки матки связана со значительным увеличением риска ПР, примерно в 3 раза. Многие исследования показали прямую корреляцию между риском ПР и объемом удаленной при эксцизии ткани шейки матки. Аблативные процедуры (лазер, крио) лишены этого недостатка.

Раньше считалось, что наиболее вероятные причины повышения риска ПР после эксцизии — удаление части органа и связанное с этим уменьшение механической поддержки плодного яйца. Сегодня основным механизмом признано снижение барьерной функции цервикальной слизи. Инфицирование нижнего полюса плодного пузыря провоцирует гипертонус миометрия и преждевременный разрыв оболочек. Доля удаленного образца имеет существенное значение для реализации этого механизма.

Есть мнение, что большой объем эксцизии позволяет более эффективно удалить поражение. В связи с этим возникает противоречие: с одной стороны, необходим минимальный объем эксцизии, особенно у молодых нерожавших женщин, с другой — возрастает риск остаточного поражения и повторной операции при неадекватно маленьком объеме эксцизии.

Стоит напомнить, что ни один из методов лечения CIN, включая экстирпацию матки, не обладает 100% эффективностью и не дает гарантию от остаточного или рецидивного поражения. Большой объем (доля > 25%) эксцизии, не повышая существенно эффективность лечения, может значительно увеличить риск ПР в будущем [43]. Таким образом, эксцизия, особенно у молодых нерожавших женщин, неадекватно большого объема цервикальной ткани является существенным фактором риска нарушения репродуктивной функции, а именно роста риска ПР.

ТЕКУЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЦЕРВИКАЛЬНОМУ СКРИНИНГУ В РФ

В недавно утвержденных клинических рекомендациях (от 02.11.2017 г.) и в соответствии с Приказом Минздрава РФ от 03.02.2015 г. № 36н «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения» рекомендуется проведение цитологического исследования с 21 года до 69 лет с интервалом 3 года. С 21 года до 29 лет рекомендована только цитология, с 30 до 69 лет — цитология совместно с ДНК-ВПЧ-тестом с 5-летним интервалом при двойном негативном результате. Остается открытым вопрос организации скрининга и возможности повышения охвата населения.

В 2016 г. стартовал проект Российской ассоциации по генитальным инфекциям и неоплазии «Онкопатруль». Цель проекта — снижение онкологической заболеваемости у женщин РФ за счет формирования разумной онконастороженности, активного привлечения их к скрининговым программам, повышения осведомленности о возможностях профилактической медицины, переоценки современных отношений врача и пациента, снижения гормонофобии. Присоединяйтесь! Сайты: <https://vk.com/onkopatruľ>, <http://www.ragin-std.ru>.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Что нужно для эффективной профилактики РШМ? Во-первых, нужен первичный и эффективный тест. На российском медицинском рынке присутствует весь спектр современных

скрининг-тестов: от традиционной цитологии и ДНК-ВПЧ-тестов до зарегистрированной в РФ в 2009 г. оптико-электронной технологии TruScreen. Во-вторых, должна существовать возможность дальнейшей верификации диагноза. И тут нет проблем. В РФ практически каждое гинекологическое отделение стационара оснащено кольпоскопами, проводятся многочисленные конференции, курсы повышения квалификации и мастер-классы для врачей. И наконец, должен применяться эффективный метод лечения предраковых поражений шейки матки. В РФ широко доступны электрохирургические высокочастотные аппараты отечественной фирмы «Фотек» для выполнения LEEP [44].

Что же мешает снижению заболеваемости? Дело в том, что скрининг является успешным, только если это спланированная государственная программа, способная охватить большую часть целевого женского населения. Основное требование к успешному скринингу — его организация! Программа скрининга должна предусматривать четкие и ясные алгоритмы для женщин и медицинских работников. В разработке такой программы всегда присутствуют два фактора: ее эффективность и стоимость. Стратегия — способ действия в ситуациях, когда для прямого достижения цели нет в наличии ресурсов или эффективных методов.

В зависимости от бюджета здравоохранения обычно принимается наиболее подходящая стратегия, основанная на компромиссном варианте между ее эффективностью и стоимостью. Задачей стратегии является эффективное использо-

вание наличных ресурсов для достижения основной цели. Для принятия обоснованного решения об экономически выгодной стратегии государственного скрининга в РФ необходимы четкие эпидемиологические данные о среднем возрасте сексуального дебюта у женщин, распространенности онкогенных штаммов ВПЧ в разных возрастных группах (при низкой распространенности ВПЧ-тест будет очень выгоден, а при высокой — нет из-за множества ложнопозитивных результатов). Кроме того, важна стандартизированная подготовка специалистов по кольпоскопии.

В некоторых регионах внедряются программы, а в целом осуществляется так называемый «оппортунистический» скрининг. Оппортунистический, или случайный, скрининг, проводящийся зачастую в коммерческих медицинских учреждениях, порой может принести больше вреда, чем пользы. Желание избежать пропущенных случаев ведет к увеличению частоты тестирования, использованию дополнительных сортировочных тестов и в итоге — к чрезмерному и необоснованному выполнению лечебно-диагностических процедур.

Эффективным будет оповещение женского населения с помощью SMS, мессенджеров (WhatsApp, Viber, Facebook). Эту проблему предстоит решить врачебному и научному сообществу нашей страны эффективно и с минимальными затратами. Любая скрининговая программа — всегда тонкий баланс между гипо- и гипердиагностикой, недостаточным охватом популяции или избыточной частотой и охватом нецелевых групп.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Cancer Report. Edited by Stewart BW, Wild CP. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, World Health Organization; 2014.
2. Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J., Rosso S., Coebergh J. W., Comber H. et. al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur. J. Cancer.* 2013; 49(6): 1374–403.
3. Карпин А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГУ МНИОИ им. П. А. Герцена; 2018. 250 с. [Karpin A. D., Starinskii V. V., Petrova G. V. Zlokachestvennyye novobrazovaniya v Rossii v 2016 godu (zabolevaemost' i smertnost'). M.: FGU MNIIOI im. P. A. Gertsena; 2018. 250 s. (in Russian)]
4. WHO. Comprehensive cervical cancer control. A guide to essential practice — second edition. December 2014. <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/cervical-cancer-guide/en/> (дата обращения — 15.01.2018).
5. Armstrong E. P. Prophylaxis of cervical cancer and related cervical disease: a review of the cost-effectiveness of vaccination against oncogenic HPV types. *J. Manag. Care Pharm.* 2010; 16(3): 217–30.
6. Nayar R., Wilbur D. C. The Pap test and Bethesda 2014. *Cancer Cytopathol.* 2015; 123(5): 271–81.
7. Kitchener H. C., Castle P. E., Cox J. T. Chapter 7: achievements and limitations of cervical cytology screening. *Vaccine.* 2006; 24(suppl. 3): S3/63–70.
8. Andersson S., Rylander E., Larsson B., Strand A., Silfversvärd C., Wilander E. The role of human papillomavirus in cervical adenocarcinoma carcinogenesis. *Eur. J. Cancer.* 2001; 37(2): 246–50.
9. Martin-Hirsch P. L., Koliopoulos G., Paraskevaidis E. Is it now time to evaluate the true accuracy of cervical cytology screening? A review of the literature. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2002; 23(4): 363–5.
10. Monsonego J. Prevention of cervical cancer: screening, progress and perspectives. *Presse Med.* 2007; 36(1 pt2): 92–111.
11. Arbyn M., Bergeron C., Klinkhamer P., Martin-Hirsch P., Siebers A. G., Bulten J. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 2008; 111(1): 167–77.
12. Kitchener H. C., Blanks R., Dunn G., Gunn L., Desai M., Albrow R. et al. Automation-assisted versus manual reading of cervical cytology (MAVARIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011; 12(1): 56–64.
13. Moberg M., Gustavsson I., Wilander E., Gyllensten U. High viral loads of human papillomavirus predict risk of invasive cervical carcinoma. *Br. J. Cancer.* 2005; 92(5): 891–4.
14. Dalstein V., Riethmuller D., Prétet J. L., Le Bail C. K., Sautiere J. L., Carbillet J. P. et. al. Persistence and load of high-risk HPV are predictors for development of high-grade cervical lesions: a longitudinal French cohort study. *Int. J. Cancer.* 2003; 106(3): 396–403.
15. Zhao F. H., Hu S. Y., Wang S. M., Chen F., Zhang X., Zhang W. H. et al. Association between high-risk human papillomavirus DNA load and different histological grades of cervical neoplasia. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 2009; 43(7): 565–70.
16. Arbyn M., Sasieni P., Meijer C. J., Clavel C., Koliopoulos G., Dillner J. Chapter 9: clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. *Vaccine.* 2006; 24(suppl. 3): S3/78–89.
17. Agorastos T., Dinas K., Lloveras B., de Sanjose S., Kornegay J. R., Bonti H. et al. Human papillomavirus testing for primary screening in women at low risk of developing cervical cancer. *The Greek experience. Gynecol. Oncol.* 2005; 96(3): 714–20.
18. Фириченко С. В., Манухин И. Б., Кондриков Н. И., Мочальникова В. В., Мишутина А. А., Мынбаев О. А. Клиническая значимость иммуногистохимического исследования экспрессии биомаркера p16ink4a биоптата шейки матки у молодых и юных женщин. *Рос. вестн. акушера-гинеколога.* 2013; 13(6): 19–24. [Firichenko S. V., Manukhin I. B., Kondrikov N. I., Mochal'nikova V. V., Mishutina A. A., Mynbaev O. A. Klinicheskaya znachimost' immunogistokhimicheskogo issledovaniya ekspressii biomarkera p16ink4a bioptata sheiki matki u molodykh i yunykh zhenshchin. *Ros. vestn. akushera-ginekologa.* 2013; 13(6): 19–24. (in Russian)]
19. Stoler M. H., Castle P. E., Solomon D., Schiffman M.; American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. The expanded use of HPV testing in gynecologic practice per ASCCP-guided management requires the use of well-validated assays. *Am. J. Clin. Pathol.* 2007; 127(3): 335–7.
20. von Karsa L., Arbyn M., De Vuyst H., Dillne J., Dillner L., Franceschi S. et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer

- screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. *Papillomavirus Res.* 2015; 1: 22–31.
21. Saslow D., Solomon D., Lawson H. W., Killackey M., Kulasingam S. L., Cain J. M. et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *J. Low Genit. Tract. Dis.* 2012; 16(3): 175–204.
 22. Huh W. K., Ault K. A., Chelmow D., Davey D. D., Goulart R. A., Garcia F. A. et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *Obstet. Gynecol.* 2015; 125(2): 330–7.
 23. Минкина Г. Н., Храмова О. К., Фириченко С. В. Клиническая эффективность оптоэлектронной технологии TruScreen в диагностике цервикальной интраэпителиальной неоплазии. *Вестн. Российского государственного медицинского университета.* 2011; 4: 37–42. [Minkina G. N., Khratova O. K., Firichenko S. V. Klinicheskaya effektivnost' optikoelektronnoi tekhnologii TruScreen v diagnostike tservikal'noi intraepitelial'noi neoplazii. *Vestn. Rossiiskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2011; 4: 37–42. (in Russian)]
 24. Singer A., Coppleson M., Canfell K., Skladnev V., Mackellar G., Pitsal N. et al. A real time optoelectronic device as an adjunct to the Pap smear for cervical screening: a multicenter evaluation. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2003; 13(6): 804–11.
 25. Pruski D., Kedzia W., Przybylski M., Józefiak A., Kedzia H., Spaczynski M. Assessment of real optoelectronic method in the detection of cervical intraepithelial neoplasia. *Ginekol. Pol.* 2008; 79(5): 342–6.
 26. Boulet G. A., Horvath C. A., Berghmans S., Bogers J. Human papillomavirus in cervical cancer screening: important role as biomarker. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2008; 17(4): 810–17.
 27. Almonte M., Ferreccio C., Winkler J. L., Cuzick J., Tsu V., Robles S. et al. Cervical screening by visual inspection, HPV testing, liquid-based and conventional cytology in Amazonian Peru. *Int. J. Cancer* 2007; 121(4): 796–802.
 28. Sankaranarayanan R., Gaffikin L., Jacob M., Sellors J., Robles S. A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2005; 89(suppl. 2): S4–12.
 29. Sritipsukho P., Thaweekul Y. Accuracy of visual inspection with acetic acid (VIA) for cervical cancer screening: a systematic review. *J. Med. Assoc. Thai.* 2010; 93(suppl. 7): S254–61.
 30. Chen C., Yang Z., Li Z., Li L. Accuracy of several cervical screening strategies for early detection of cervical cancer: a meta-analysis. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2012; 22(6): 908–21.
 31. Arbyn M., Anttila A., Jordan J., Ronco G., Schenck U., Segnan N. et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition — summary document. *Ann. Oncol.* 2010; 21(3): 448–58.
 32. Радзинский В. Е., Хамошина М. Б., Абдуллаева Р. Г. Гормональная контрацепция у подростков и молодых женщин. *Фарматека.* 2009; 1: 10–16. [Radzinskii V. E., Khamoshina M. B., Abdullaeva R. G. Gormonal'naya kontratseptsiya u podrostkov i molodykh zhenshchin. *Farmateka.* 2009; 1: 10–16. (in Russian)]
 33. De Bie R. P., Vergers-Spooren H. C., Massuger L. F., Siebers A. G., Salet-van der Pol M. R., Vedder J. E. et al. Patients with cervical cancer: why did screening not prevent these cases? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011; 205(1): 64.e1–7.
 34. Underwood M., Arbyn M., Parry-Smith W., De Bellis-Ayres S., Todd R., Redman C. W. et al. Accuracy of colposcopy-directed punch biopsies: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2012; 119(11): 1293–301.
 35. Jeronimo J., Schiffman M. Colposcopy at a crossroads. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006; 195(2): 349–53.
 36. Castle P. E., Schiffman M., Wheeler C. M., Solomon D. Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia-grade 2. *Obstet. Gynecol.* 2009; 113(1): 18–25.
 37. Dalla P. P., Giorgi Rossi P., Collina G., Buccoliero A. M., Ghiringhelo B., Gilioli E. et al. The reproducibility of CIN diagnoses among different pathologists: data from histology reviews from a multicenter randomized study. *Am. J. Clin. Pathol.* 2009; 132(1): 125–32.
 38. Stoler M. H., Schiffman M.; Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance-Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS) Group. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA.* 2001; 285(11): 1500–5.
 39. Darragh T. M., Colgan T. J., Cox J. T., Heller D. S., Henry M. R., Luff R. D. et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *J. Low Genit. Tract. Dis.* 2012; 16(3): 205–42.
 40. Anderson M. C. The pathology of cervical cancer. *Clin. Obstet. Gynaecol.* 1985; 12(1): 87–119.
 41. Gage J. C., Duggan M. A., Nation J. G., Gao S., Castle P. E. Detection of cervical cancer and its precursors by endocervical curettage in 13,115 colposcopically guided biopsy examinations. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010; 203(5): 481.e1–9.
 42. Conner S. N., Frey H. A., Cahill A. G., Macones G. A., Colditz G. A., Tuuli M. G. Loop electrosurgical excision procedure and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 2014; 123(4): 752–61.
 43. Mynbaev O. A., Firichenko S. V. The obstetrical prognosis after "coin-shaped" conization in patients with CIN: concerns concerning an unclear study design and a lack of specimen size estimation. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2016; 294(2): 439–41.
 44. «Фотек»: медицинское оборудование и инструменты, разработка, производство, продажа, сервис. <https://www.fotek.ru> (дата обращения — 15.01.2018). [“Fotek”: meditsinskoe oborudovanie i instrumenty, razrabotka, proizvodstvo, prodazha, servis. <https://www.fotek.ru> (data obrashcheniya — 15.01.2018). (in Russian)] ■

Библиографическая ссылка:

Фириченко С. В., Манухин И. Б., Роговская С. И., Манухина Е. И. «Подводные камни» цервикального скрининга // Доктор.Ру. 2018. № 2 (146). С. 26–34.

Citation format for this article:

Firichenko S. V., Manukhin I. B., Rogovskaya S. I., Manukhina E. I. Pitfalls in Cervical Screening. *Doctor.Ru.* 2018; 2(146): 26–34.