



Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки: возможности ранней диагностики и тактики ведения пациенток

Г.Р. Байрамова¹, И.И. Баранов¹, Л.С. Ежова¹, Д.Ю. Трофимов¹, Т.В. Припутневич¹, А.С. Амирханян¹, А.М. Старинская²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

² ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

Цель обзора: представить современные данные об этиологии, патогенезе, возможностях диагностики, профилактики и лечения плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки.

Основные положения. В обзоре освещается роль вируса папилломы человека (ВПЧ) в этиологии и патогенезе плоскоклеточных интраэпителиальных поражений и рака шейки матки. Представлены современные возможности диагностики и тактики ведения пациенток с заболеваниями шейки матки, ассоциированными с папилломавирусной инфекцией. Проанализированы результаты исследований безопасности и эффективности применения комбинированного препарата Тержинан для лечения сопутствующего цервицита и вагинита при плоскоклеточных интраэпителиальных поражениях шейки матки, что позволяет в последующем адекватно оценить степень поражения шейки матки и избежать необоснованной агрессии в терапии.

Заключение. Выбор правильной тактики ведения пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки на основе комплексного клинико-лабораторного обследования позволяет избежать в ряде случаев необоснованных хирургических вмешательств, что особенно важно при лечении женщин репродуктивного возраста, планирующих в последующем беременность. Особое внимание следует уделять сопутствующим воспалительным заболеваниям нижнего отдела гениталий для проведения своевременной терапии. Необходимое условие успешного лечения — соблюдение алгоритмов ведения пациенток в соответствии с российскими и международными рекомендациями.

Ключевые слова: дисплазия шейки матки, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, карцинома *in situ*, рак шейки матки, инфекции, передаваемые половым путем, папилломавирусная инфекция.

Вклад авторов: Байрамова Г.Р. — анализ данных, создание концепции и дизайна статьи, написание текста статьи, утверждение в печать; Баранов И.И. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Ежова Л.С. — обзор публикаций по теме статьи; Трофимов Д.Ю. — проверка критически важного содержания, анализ данных; Припутневич Т.В. — проверка критически важного содержания; Амирханян А.С. — обработка и анализ данных, написание текста статьи; Старинская А.М. — обзор публикаций по теме статьи.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Байрамова Г.Р., Баранов И.И., Ежова Л.С., Трофимов Д.Ю., Припутневич Т.В., Амирханян А.С., Старинская А.М. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки: возможности ранней диагностики и тактики ведения пациенток // Доктор.Ру. 2019. № 11 (166). С. 61–67. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-166-11-61-67

Squamous Intraepithelial Cervix Lesions: Possible Early Diagnostics and Management

G.R. Bairamova¹, I.I. Baranov¹, L.S. Ezhova¹, D.Yu. Trofimov¹, T.V. Priputnevich¹, A.S. Amirkhanyan¹, A.M. Starinskaya²

¹ V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynaecology and Perinatal Medicine of the Ministry of Health of Russia; 4 Academician Oparin St., Moscow, Russian Federation 117997

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Public Health of Russia; 2/4 Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow, Russian Federation 119991

Objective of the Review: to present state-of-the-art data on aetiology, pathogenesis, possibilities of diagnostics, prevention and management of squamous intraepithelial cervix lesions.

Амирханян Арmine Самвеловна — аспирант научно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: 07062005@mail.ru

Байрамова Гюльдана Рауфовна — д. м. н., заведующая по клинической работе научно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. ELIBRARY.RU SPIN: 3289-5181. E-mail: bayratova@mail.ru

Баранов Игорь Иванович — д. м. н., профессор, заведующий отделом научно-образовательных программ Департамента организации научной деятельности ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. ELIBRARY.RU SPIN: 4224-0437. 117999, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: i_baranov@oparina4.ru

Ежова Лариса Сергеевна — к. м. н., старший научный сотрудник патолого-анатомического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. ELIBRARY.RU SPIN: 1397-7517. E-mail: l_ezhova@oparina4.ru (Окончание на с. 62.)



Key Points: the review describes the role of human papilloma virus (HPV) in aetiology and pathogenesis of squamous intraepithelial cervix lesions and cervical cancer. Modern methods to diagnose and manage patients with HPV-associated disorders of cervix are presented. We have analysed the results of safety and efficiency studies for combined therapy with Tergynan to treat concomitant cervicitis and vaginitis in squamous intraepithelial cervix lesions; it allows for later adequate assessment of the rate of cervix exposure and avoiding unnecessary aggressive therapy.

Conclusion: selection of an adequate tactics to manage patients with HPV-associated squamous intraepithelial cervix lesions following a comprehensive clinical and laboratory tests makes it possible to prevent unjustified surgeries, it being very important for fertile women planning their pregnancy. Special attention should be paid to concomitant disorders of lower genital organs to ensure timely therapy. A key to successful therapy is adherence to the patient management algorithms in accordance with the national and international recommendations.

Keywords: cervical dysplasia, cervical intraepithelial neoplasm, carcinoma in situ, cervical cancer, sexually transmitted infections, papilloma virus infection.

Contribution: Bairamova G.R. — data processing, study design, article concepts, approval of the manuscript for publication; Baranov I.I. — review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Ezhova L.S. — thematic publications reviewing; Trofimov D.Yu. — review of critically important material; T.V. Priputnevich — review of critically important material; Amirkhanyan A.S. — data processing, article preparation; Starinskaya A.M. — thematic publications reviewing.

The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For reference: Bairamova G.R., Baranov I.I., Ezhova L.S., Trofimov D.Yu., Priputnevich T.V., Amirkhanyan A.S., Starinskaya A.M. Squamous Intraepithelial Cervix Lesions: Possible Early Diagnostics and Management. Doctor.Ru. 2019; 11(166): 61–67. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-166-11-61-67

В последние годы особое внимание исследователей приковано к проблеме цервикальной интраэпителиальной неоплазии шейки матки (cervical intraepithelial neoplasia — CIN), или плоскоклеточных интраэпителиальных поражений (squamous intraepithelial lesion — SIL), — патологическому процессу, при котором в толще многослойного плоского эпителия шейки матки появляются клетки с различной степенью атипии и нарушением дифференцировки [1]. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения различной степени тяжести предшествуют развитию инвазивного рака шейки матки (РШМ) и поэтому требуют особого внимания.

Особое внимание уделяется проблеме РШМ в развивающихся странах Африки, Южной Америки и Азии. Так, в 2018 г. число новых случаев РШМ в этих странах составило 570 000 (84% от всех новых случаев в мире). По данным ВОЗ, в 2018 г. от РШМ умерли около 311 000 женщин, причем более 85% этих смертей имели место в странах с низким и средним уровнем дохода [2].

В 2015 г. в структуре заболеваемости населения Российской Федерации злокачественные новообразования, ассоциированные с инфекцией ВПЧ, составили около 10% в структуре общей онкологической заболеваемости. Зарегистрированы 16 710 случаев РШМ, при этом 70% из них обусловлены ВПЧ 16-го и 18-го типов [3]. По данным А.Д. Каприна и соавт., в период с 2007 по 2017 г. заболеваемость РШМ в РФ возросла с 17,58 до 22,33 на 100 тыс. женского населения, что соответствует приросту на 25,8%. В 2018 г. заболеваемость РШМ, обусловленным ВПЧ, в России составила 17,0 на 100 тыс. женщин [4].

Связь папилломавирусной инфекции и последующего развития плоскоклеточного РШМ была впервые описана в 1930-х годах в работах Ричарда Шопа. В 2008 г. Харальд цур Хаузен получил Нобелевскую премию «За открытие вируса папилломы человека как причины цервикального рака» [5].

Папилломавирусная инфекция — одна из самых распространенных и занимает первое место среди ИППП. Заражение ВПЧ происходит преимущественно половым путем. Пик инфицирования вирусом приходится на возраст 16–25 лет [6].

На сегодняшний день описаны более 200 типов ВПЧ, около 30 из них могут поражать эпителий урогенитального тракта. В зависимости от онкогенного потенциала выделяют вирусы высокого (типы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) и низкого (типы 6, 11, 42, 43, 44) онкогенного риска.

Практически в 100% случаев РШМ выявляется ВПЧ. По данным жидкостной цитологии, ВПЧ типов 16 и 18 встречается у 70% всех женщин с РШМ: у 41–67% — при плоскоклеточных интраэпителиальных поражениях умеренной и тяжелой степени (high grade SIL — HSIL), у 16–32% — при легкой степени (low grade SIL — LSIL) и у 4,1% — при отсутствии интраэпителиального поражения или злокачественности (no intraepithelial lesion or malignancy — NILM) [7]. Следует отметить и то, что ВПЧ является этиологическим фактором развития злокачественных новообразований не только шейки матки, но и других анатомических областей. Так, ВПЧ 16-го и 18-го типов встречается в 80% случаев злокачественных новообразований вульвы и влагалища, до 92% — анального рака, около 60% — рака полового члена, 95% — ротовой полости, 89% — ротоглотки.

Коллегия американских патологов и Американское общество по кольпоскопии и цервикальной патологии в 2012 г. рекомендовали унифицированную гистопатологическую номенклатуру с едиными диагностическими терминами, определяющими все ВПЧ-ассоциированные поражения органов репродуктивной системы [8, 9]. Эта номенклатура отражает современные знания о роли ВПЧ в патогенезе предрака и рака шейки матки, влагалища и вульвы, базируется на различиях в тактике ведения пациенток и содействует взаимопониманию медицинских специалистов смежных

Припутневич Татьяна Валерьевна — д. м. н., заведующая отделом микробиологии и клинической фармакологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. ELIBRARY.RU SPIN: 8383-7023. E-mail: priput1@gmail.com
 Старинская Александра Максимовна — студентка 5-го курса ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4. E-mail: bayratova@mail.ru

Трофимов Дмитрий Юрьевич — д. б. н., профессор, заведующий отделом клинической и молекулярной генетики ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. ELIBRARY.RU SPIN: 3067-2804. E-mail: d.trofimov@dna-tech.ru

(Окончание. Начало см. на с. 61.)

областей — цитологов, гистологов, акушеров-гинекологов, онкологов [10]. Применяемая сейчас терминологическая система Бетесда (The Bethesda System) для цитологической оценки состояния шейки матки была введена в 1988 г.

Согласно последним поправкам классификации 2015 г., понятие «цервикальные интраэпителиальные неоплазии» включает LSIL, что соответствует CIN легкой степени (CIN I) и классифицируется по МКБ-10-го пересмотра как легкая дисплазия, и HSIL, которое включает CIN умеренной (CIN II) и тяжелой (CIN III) степени и карциному *in situ* — умеренную и тяжелую дисплазию и карциному *in situ* шейки матки по МКБ-10 [11].

На сегодняшний день четко сформулированы факторы риска развития предрака и рака шейки матки: раннее начало половой жизни, частая смена половых партнеров, ранние и/или частые роды и аборты в анамнезе, сопутствующие урогенитальные инфекции и нарушения микробиоценоза влагалища, табакокурение, иммунодефицитные состояния, генетическая предрасположенность, гормональные факторы и др. Исследования ряда авторов показали, что у женщин в возрасте 24–27 лет наиболее часто выявляются CIN I–II, в то время как CIN III — у женщин в 35–42 года [12]. Вместе с тем независимо от тяжести CIN и наличия ВПЧ-инфекции высокого риска вероятность регрессии заболевания снижается на 21% каждые 5 лет [13]. Так, LSIL (CIN I) в 50% случаев подвергается обратному развитию, в 10% прогрессирует до HSIL (CIN III) и менее чем в 2% случаев переходит в инвазивный РШМ. Соответственно, можно предположить, что развитие инвазивного РШМ — результат несовершенства или несвоевременной диагностики заболевания, что в известной степени связано с несвоевременным визитом пациентки к врачу, с недооценкой результатов цитологического исследования и ВПЧ-тестирования, с неправильной интерпретацией результатов кольпоскопии, а следовательно, ошибкой в выборе места взятия прицельной биопсии шейки матки; с отсутствием единых скрининговых программ.

Таким образом, для улучшения диагностики и подбора адекватного лечения необходимо знание патогенеза цервикальных неоплазий [14]. В настоящее время известно, что ВПЧ — ключевой фактор развития SIL и РШМ. Проникая в клетки базального слоя плоского эпителия шейки матки, ВПЧ поражает полипотентные стволовые и амплифицирующиеся клетки под цилиндрическим эпителием в переходной зоне — зоне трансформации, а также в расположенном выше цервикальном канале — в эндоцервикальных криптах [15].

Согласно результатам исследования, в случае LSIL возможно латентное течение инфекции с последующей спонтанной самоэлиминацией ВПЧ, в то время как длительная персистенция ВПЧ приводит к увеличению риска прогрессирования LSIL и снижению вероятности обратного развития заболевания [16]. Ключевую роль в развитии HSIL играет длительная трансформирующая персистенция высокоонкогенных типов ВПЧ с интеграцией вируса в геном клетки [17].

Геном ВПЧ включает ранние гены (E1, E2, E4, E5, E6, E7), участвующие в регуляции вегетативной и пролиферативной фаз вирусного жизненного цикла, и поздние гены (L1, L2), кодирующие белки капсида, а также некодирующую длинную контрольную область (LCR), участвующую в репликации и регуляции транскрипции вируса. Под влиянием ранних генов вируса физиологический процесс метаплазии приобретает аномальный характер за счет чрезмерной пролиферации незрелых клеток и формирования неоваскулярной сети для трофического обеспечения растущей массы нео-

пластических клеток. В нормальных условиях белок E2 ВПЧ служит транскрипционным репрессором для генов E6 и E7 в инфицированных кератиноцитах человека. Первичными рецепторами вируса выступают рецепторы на клеточной поверхности кератиноцитов, называемые гепарансульфат протеогликами (HSPG).

По мере созревания и достижения терминально дифференцированного слоя эпителия базальных клеток начинается экспрессия капсидных белков L1 и L2, позволяющая собирать вирусные частицы, удаляемые вместе с мертвыми клетками плоскоклеточного эпителия, и обеспечивать непрерывно передачу и инфицирование ВПЧ [18].

Высокоонкогенные типы ВПЧ, в частности ВПЧ 16-го типа, часто интегрируются в геном человека. Интеграция генома ВПЧ в геном хозяина с нарушением в геноме E2 ВПЧ является ранним событием в прогрессии LSIL в HSIL [19]. Все это способствует нерегулируемой транскрипции генов E6 и E7 и гиперэкспрессии ранних вирусных белков E6 и E7, воздействующих на гены и инактивирующие белки-онкосупрессоры p53 и регуляторного белка ретинобластомы клеточного цикла (pRb) [20]. Инактивация pRb онкопротеинами E7 приводит к сверхэкспрессии белка p16 в результате отмены контроля отрицательной обратной связи транскрипции гена p16 функциональным pRb. Следовательно, функциональная инактивация pRb приводит к рефлекторной активации p16, экспрессия которого в низких концентрациях наблюдается в здоровых клетках, в то время как при HSIL и РШМ наблюдается гиперэкспрессия p16. Данный феномен используется в качестве надежного индикатора персистенции высокоонкогенных типов ВПЧ [21].

Все вышеописанные процессы ведут к генетической нестабильности, нарушению апоптоза, задержке дифференцировки клеток, способствуют усиленной пролиферации, стимулируют ангиогенез и перестройку стромальных компонентов. Аномальные клетки, соответственно тяжести их генетических повреждений и степени неоплазии, занимают от трети до всей толщины эпителиального пласта и окружены сосудистой сетью. Эта сосудистая сеть, «точно» определяющаяся в верхушках сосочков или в виде горизонтально расположенных сосудов, окружающих массы незрелых клеток, становится морфологическим субстратом аномальных кольпоскопических картин, таких как ацетобелый эпителий различной толщины, нежная или грубая мозаика и пунктация, сосочки, гребни, пласты. Аккумуляция мутаций приводит к морфологическим изменениям, ведущим в итоге к развитию предрака и рака шейки матки [22].

На сегодняшний день одним из основных методов диагностики ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки служит определение ВПЧ высокого онкогенного риска методом ПЦР в режиме реального времени (Квант-21), который включает наиболее полный перечень распространенных в РФ 21 типа ВПЧ. При сравнении с цитологическим методом ВПЧ-тестирование имеет большую чувствительность (94,6–97,3% против 55–74%) и высокую прогностическую ценность отрицательного результата, близкую к 100%, хотя и меньшую специфичность для определения SIL, поскольку выявление ВПЧ не свидетельствует о наличии предрака и рака шейки матки. Кроме того, ВПЧ-тест позволяет оценить эффективность хирургического лечения SIL и РШМ, а также определить дальнейший прогноз развития заболевания [23].

Количественная оценка вирусной нагрузки (количество ДНК-копий ВПЧ на 10⁵ клеток) имеет большое клиническое

значение. Так, выявление ВПЧ менее 10^3 определяет минимальный риск развития дисплазии и РШМ, в то время как количество ВПЧ от 10^3 до 10^5 клинически значимо и зачастую служит маркером персистирующей ВПЧ-инфекции, а более 10^5 определяется как порог прогрессии, при котором высок риск дисплазии и РШМ. При этом персистенция вируса более 1 года при вирусной нагрузке более 10^3 обозначается как нагрузка, ассоциированная с высоким риском развития предрака и рака шейки матки [24].

Исторически и до настоящего времени основным методом диагностики заболеваний шейки матки служит цитологическое исследование материала с шейки матки с окраской по Папаниколау (ПАП-тест) или, как альтернатива традиционному цитологическому исследованию, современная жидкостная цитология. Несмотря на недостаточно высокую чувствительность данного метода (55–74% при специфичности 63,2–99,4%), вероятность наличия заболевания оба цитологических метода прогнозируют практически одинаково [25].

По данным лаборатории 1-го патолого-анатомического отделения ФБГУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, ложноотрицательный результат цитологического исследования составляет 26,9% и может быть связан с недостаточным забором клеточного материала, наличием воспалительного процесса и ошибками цитолога, когда клетки с истинным дискариозом (крупные гиперхромные ядра разнообразной формы и величины с узким цитоплазматическим ободком) интерпретируются как клетки с псевдодискариозом. Около 10% традиционных цитологических мазков бывают неадекватными, что связано с неправильной техникой забора материала и приготовления препарата. Жидкостный метод при одинаковой чувствительности обеспечивает более высокую информативность исследования по сравнению с традиционной цитологией за счет почти десятикратного уменьшения числа неинформативных препаратов.

Жидкостная цитология позволяет в том же образце материала выявить ВПЧ и провести дополнительные исследования — определение иммуноцитохимическим методом p16/Ki67 в сомнительных случаях, требующих дополнительной дифференциальной диагностики LSIL и HSIL. Коэкспрессия белков p16/Ki67 коррелирует с выраженностью цервикальных поражений и свидетельствует о прогрессировании процесса [17].

Проведение расширенной кольпоскопии с применением 3–5% уксусной кислоты и раствора Люголя позволяет выявить патологически измененные участки шейки матки и определить показания и места для биопсии с последующим гистологическим исследованием тканей шейки матки. Важнейшим фактором визуализации патологии шейки матки является нахождение зоны трансформации. Если стык эпителиев не определяется и располагается в эндоцервиксе, нет уверенности в визуализации всех очагов, подозрительных на SIL [25]. Изменения, характерные для LSIL, обычно представлены участками тонкого ацетобелого эпителия с нечеткими, неровными краями, нежной мозаикой, нежной пунктацией, неравномерным окрашиванием раствором Люголя на пробе Шиллера. А изменения, характерные для HSIL, кольпоскопически представлены плотным ацетобелым эпителием с четкими ровными краями, грубой пунктацией и грубой мозаикой. Эти поражения йоднегативны, с четкими ровными краями на пробе Шиллера. Наличие атипичных сосудов, хрупкого эпителия, некротических участков и изъязвлений позволяют заподозрить инвазивный рак [26].

Показания к проведению прицельной биопсии шейки матки или применению эксцизионных методов четко определены согласно международным и российским рекомендациям [10, 22, 26]. Вместе с тем следует обратить внимание на те клинические случаи, при которых расходятся результаты цитологического исследования, ВПЧ-тестирования и данных кольпоскопии. В этих ситуациях показана прицельная биопсия шейки матки и (по показаниям) выскабливание цервикального канала — «золотой стандарт» в диагностике патологии шейки матки. При этом чувствительность данного метода составляет 86,7% при специфичности 90,4% [17]. Для получения адекватного гистологического результата биоптат шейки матки, взятый для исследования, должен быть размерами не менее 3–5 мм, без признаков термокоагуляции, включать не только поверхностный эпителий, но и строму. Многофокусная биопсия имеет более высокую чувствительность в диагностике HSIL [19].

Следует отметить, что сопутствующие SIL цервициты и вульвовагиниты могут приводить к ошибочной интерпретации результатов цитологического и/или гистологического исследования, зачастую — к неадекватной оценке состояния шейки матки при расширенной кольпоскопии, следовательно, не позволяют точно дифференцировать наиболее измененные участки для взятия прицельной биопсии шейки матки. Таким образом, своевременная терапия цервицитов и вульвовагинитов позволит избежать необоснованных манипуляций на шейке матки. Согласно клиническим рекомендациям, во избежание ложных результатов обследования пациенток, подозрительных на SIL, на первом этапе при выявлении признаков воспаления по данным клинико-лабораторных методов обследования необходимо проведение терапии, направленной на максимальную элиминацию возбудителей [10, 27].

На современном этапе у 40–60% женщин, пришедших на амбулаторно-поликлинический прием, выявляются несколько патогенных микроорганизмов (микст-инфекция), ассоциированных в большинстве случаев с оппортунистическими инфекциями, такими как бактериальный вагиноз, вульвовагинальный кандидоз, аэробный вагинит.

Этим обосновано местное лечение комбинированными препаратами широкого спектра действия, один из которых — Тержинан (вагинальные таблетки фирмы Laboratories Bouchara Recordati, Франция). Препарат оказывает противомикробное, противовоспалительное, противопрозоидное и противогрибковое действие, обеспечивая целостность слизистых оболочек влагалища и постоянство pH. Оригинальная комбинация компонентов, входящих в состав вагинальных таблеток Тержинан, способствует достижению терапевтического эффекта в комплексном лечении инфекционно-воспалительных заболеваний репродуктивной системы [28]. В состав препарата входят:

- производное имидазола тернидазол 200 мг, активное в отношении трихомонад и анаэробных бактерий, в частности *Gardnerella* spp.;
- антибиотик широкого спектра действия из группы аминогликозидов неомицина сульфат 100 мг (65 000 МЕ), эффективный в отношении грамположительных (*Staphylococcus*, *Streptococcus pneumoniae*) и грамотрицательных (*Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella boydii*, *Shigella sonnei*, *Proteus* spp.) бактерий;
- противогрибковый антибиотик из группы полиенов нистатин 100 000 ЕД, высокоэффективный против дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*C. albicans* и *C. glabrata*);

- кортикостероид преднизолон 3 мг с выраженным противовоспалительным и десенсибилизирующим действием.

Согласно утвержденной инструкции, Тержинан может быть использован как с лечебной целью при бактериальном и смешанном вагинитах, трихомониазе, вульвовагинальном кандидозе, так и с профилактической целью перед родами, абортom и другими гинекологическими вмешательствами [29].

Входящий в состав препарата Тержинан преднизолон в микродозе (3 мг) в форме эфира метасульфобензоата не вызывает характерный для стероидных препаратов иммуносупрессивный системный эффект и в то же время быстро купирует воспалительные явления, положительно влияя на состояние местного гуморального иммунитета, способствуя уменьшению проницаемости капилляров, облегчая проникновение в ткани антибактериальных препаратов.

В исследовании Е.И. Боровковой и А.С. Федотовой показано, что местное применение препарата Тержинан не влияет на иммунологический статус женщины, при этом отмечена нормализация синтеза иммуноглобулинов после окончания курса терапии вне зависимости от наличия ВПЧ. В рамках исследования были обследованы 160 пациенток репродуктивного возраста (25–45 лет), у 47 (29,4%) из которых был выявлен ВПЧ [29]. Качественных и количественных изменений ВПЧ после проведения терапии не было, но у 86,8% пациенток отмечено значительное изменение состава микробиоценоза влагалища: снижение количества кориневых бактерий, пептострептококков, стафилококков, превотелл, актиномицетов, энтерококков, клостридий на фоне повышения количества лакто- и бифидобактерий.

При сравнении состояния местного иммунитета показано, что у пациенток до начала терапии в слизи цервикального канала преобладали IgA, секреторный IgA и IgG. После лечения отмечено увеличение количества IgG, снижение концентрации IgA и стабильные концентрации IgM и секреторного IgA. Сопоставление результатов иммунологического исследования женщин в зависимости от наличия или отсутствия ВПЧ онкогенного типа показало, что у пациенток без ВПЧ уровень Ig до и после проведенной терапии находился в пределах нормативных значений. У обследованных женщин с неспецифическим вагинитом и ВПЧ-инфекцией отмечалось незначительное снижение показателей местного иммунитета без значимой разницы результатов до и после проведенного лечения.

Согласно результатам исследования Ю.А. Дубоссарской и З.М. Дубоссарской, в 71–98% случаев препарат Тержинан не подавляет нормальную микрофлору влагалища и не нарушает количественный и качественный состав микробиоты, что позволяет применять препарат без дополнительного назначения пробиотиков [30].

Необходимо отметить, что препарат безопасен и может применяться со II триместра беременности. Возможно его использование в I триместре беременности и в период лактации, если польза превышает риск. В публикации В.Н. Серова и соавт. показано, что применение комплексного препарата Тержинан во II и III триместрах беременности привело к элиминации ассоциированных с бактериальным вагинозом микроорганизмов в 96,5% случаев и нормализации микрофлоры влагалища — в 94,1%. Ранний послеродовой или послеоперационный период у всех беременных, получавших лечение при диагностированном бактериальном вагинозе, протекал без гнойно-септических осложнений [31].

Таким образом, широкий спектр действия комбинированного препарата Тержинан с высокой эффективностью

и безопасностью применения вне и во время беременности, а также в период лактации позволяет рекомендовать его для лечения смешанных инфекций.

Мы имеем опыт применения препарата Тержинан в лечении цервицитов и вульвовагинитов смешанной этиологии, сопутствующих различной патологии шейки матки. В исследование включены 30 пациенток в возрасте 25–49 лет (средний возраст женщин составил $31,8 \pm 5,8$ года), обратившихся на консультативный прием в научно-поликлиническое отделение ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. Проводилось комплексное обследование всех пациенток: микроскопическое и ПЦР-исследование для оценки количественного и качественного состава микробиоценоза влагалища (тест Фемофлор-16) и определение абсолютных патогенов (*Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*), ВПЧ-тестирование (тест Квант-21), расширенная кольпоскопия, цитологическое и гистологическое исследование и выскабливание цервикального канала (по показаниям).

У всех пациенток выявлялись нарушения микробиоценоза влагалища: у 14 (46,7%) женщин установлен бактериальный вагиноз, у 10 (33,3%) — вульвовагинальный кандидоз, у 6 (20%) — аэробный вагинит. Наиболее часто выявлялись грибы рода *Candida* — у 10 (33,3%) женщин, и условно-патогенные микроорганизмы, среди которых преобладали *Escherichia coli*, *Staphylococcus saprophyticus* и *Staphylococcus aureus* — 7 (23,3%), 11 (36,7%) и 5 (16,7%) случаев соответственно. У 7 (23,3%) участниц выявлена микст-инфекция.

Цитологические исследования, проведенные ранее по месту жительства, обнаружили у 6 (20%) женщин клетки плоского эпителия неясного значения (ASCUS), у 8 (26,7%) — LSIL на фоне ВПЧ-ассоциированного цервицита, у 3 (10%) — HSIL, у 13 (43,3%) — NILM, признаки цервицита.

Согласно результатам ВПЧ-тестирования, у 8 (26,7%) пациенток найден ВПЧ. В структуре канцерогенных генотипов доминирующим был ВПЧ 16-го типа, обнаруженный у 3 (37,5%) из них.

Расширенная кольпоскопия была проведена всем пациенткам. В 13 (43,3%) случаях определялись аномальные кольпоскопические изменения шейки матки. Наиболее частыми кольпоскопическими признаками цервицита были диффузная и очаговая гиперемия, отек, выраженный сосудистый рисунок. По результатам кольпоскопического исследования, у 22 (73,3%) пациенток выявлялись слабовыраженные кольпоскопические изменения, такие как тонкий ацетобелый эпителий, нежная пунктация, нежная мозаика и йоднегативные участки с нечеткими контурами, у 2 (6,7%) найдены выраженные кольпоскопические изменения — плотный ацетобелый эпителий, грубая мозаика и грубая пунктация. У 26 (86,7%) женщин на пробе Шиллера обнаружено неравномерное йод-позитивное и йоднегативное окрашивание шейки матки.

С учетом результатов исследований пациенткам перед повторным цитологическим исследованием назначено лечение комбинированным препаратом Тержинан по схеме: по 1 вагинальной таблетке на ночь в течение 10 дней.

По окончании лечения проведено повторное клинико-лабораторное обследование пациенток. Регрессия субъективных ощущений у большинства из них была отмечена уже после 3-го дня терапии. Нежелательные явления, такие как незначительное жжение во влагалище на фоне применения препарата, выявлены у 2 (6,7%) женщин. При анализе результатов после окончания лечения отмечались нормализация клинических показателей, кольпоскопической

картины, качественного и количественного состава влагалищной микрофлоры и улучшение субъективных ощущений 96,7% женщин. Повторное цитологическое исследование после терапии препаратом Тержинан показало отсутствие признаков, характерных для цитологического заключения ASCUS, у 3 (10%) пациенток сохранилось LSIL на фоне ВПЧ-ассоциированного цервицита.

Следует отметить, что после противовоспалительной терапии препаратом Тержинан у 5 (16,7%) женщин с ранее выявленным LSIL при повторном цитологическом исследовании характерные для LSIL признаки отсутствовали (цитограмма соответствовала NILM), у 1 (3,3%) пациентки с ранее выявленным HSIL повторное цитологическое исследование показало изменения, характерные для LSIL.

Клиническое применение препарата Тержинан, с одной стороны, продемонстрировало эффективность и безопасность его в лечении вульвовагинитов смешанной этиологии и цервицитов, сопутствующих различной патологии шейки матки, а с другой стороны, позволило минимизировать ошибки в выборе тактики ведения пациенток с SIL в каждом конкретном случае.

Женщинам с LSIL и отрицательным результатом ВПЧ-теста показано повторное ко-тестирование через 1 год, в то время как при положительном ВПЧ-тесте требуются расширенная кольпоскопия, прицельная биопсия шейки матки и выскабливание цервикального канала (по показаниям). Наблюдение за пациентками с LSIL с повторным цитологическим исследованием и ВПЧ-типированием через 6–12 мес позволяет избежать агрессивных вмешательств, что особенно актуально при ведении женщин молодого возраста с сохраненной репродуктивной функцией, планирующих в последующем беременность [32].

При сохранении поражений, характерных для LSIL, в течение более 18–24 мес показано деструктивное или эксцизионное лечение в зависимости от типа зоны трансформации. Деструкция возможна только при полной визуализации всей зоны трансформации у женщин до 35 лет при отсутствии аномального цитологического мазка из цервикального канала и с минимальными рисками поражения эндоцервикальных крипт [33].

Женщинам старше 40 лет с заключением LSIL по результатам гистологического исследования показана петлевая электроэксцизия зоны трансформации из-за рисков одно-

временно возможных тяжелых поражений в цервикальном канале вследствие длительной персистенции ВПЧ [34].

При гистологическом заключении HSIL пациентки направляются на расширенную кольпоскопию. Всем женщинам с HSIL вне зависимости от возраста и от результатов ВПЧ-тестирования показана лечебная и в то же время диагностическая петлевая электроэксцизия или конизация шейки матки глубиной 7 мм и более (в зависимости от типа зоны трансформации) с последующим выскабливанием цервикального канала [35].

В Европе, в частности в Австрии, при гистологически верифицированном CIN I (LSIL) рекомендуется расширенная кольпоскопия через 6–12 мес, при CIN II (HSIL) — расширенная кольпоскопия через 6 мес, при CIN III (HSIL) — петлевая электроэксцизия и выскабливание цервикального канала. В отличие от США в Австрии и других странах Европы CIN II не является показанием к немедленному лечению [36].

Деструктивные (диатермо- и радиokoагуляция, криодеструкция, лазерная вапоризация) и эксцизионные (ножевая, лазерная, электро- и радиоволновая конизация) лечебные мероприятия снижают риск рецидивов заболевания, однако он остается высоким в силу отсутствия патогенетического воздействия на ВПЧ. Медикаментозное лечение с применением иммуномодуляторов оправдано лишь в дополнение к хирургическим методам лечения.

Остаточные поражения после лечения CIN составляют примерно 5–15%, при этом большинство из них обнаруживаются в течение первых 2 лет после операции. Это обосновывает необходимость последующего тщательного наблюдения с проведением ко-тестирования — цитологического исследования и ВПЧ-типирования через 6–12–24 мес после лечения этой когорты женщин независимо от их возраста [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо отметить, что выбор правильной тактики ведения и динамического наблюдения за пациентками с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями легкой степени очень важен ввиду риска развития плоскоклеточных интраэпителиальных поражений умеренной и тяжелой степени и рака шейки матки среди данной когорты женщин. Выбор тактики ведения, метода лечения и последующего наблюдения для каждой отдельной пациентки индивидуален и зависит от анамнеза, тяжести поражения, возраста и желаний женщины в будущем планировать беременность.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Манухин И.Б., Радзинский В.Е., ред. Гинекология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 1048 с. [Savel'eva G.M., Sukhikh G.T., Manukhin I.B., Radzinskii V.E., red. Ginekologiya. Natsional'noe rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media; 2017. 1048 s. (in Russian)]
2. Ferlay J., Ervik M., Lam F., Colombet M., Mery L., Piñeros M. et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. URL: <https://gco.iarc.fr/> (дата обращения — 22.08.2019).
3. Костин А.А., Старинский В.В., Самсонов Ю.В., Асратов А.Т. Анализ статистических данных о злокачественных новообразованиях, ассоциированных с вирусом папилломы человека. Исследования и практика в медицине. 2016; 3(1): 66–78. [Kostin A.A., Starinskii V.V., Samsonov Yu.V., Asratov A.T. Analiz statisticheskikh dannykh o zlokachestvennykh novoobrazovaniyakh, assotsiirovannykh s virusom papillomy cheloveka. Issledovaniya i praktika v meditsine. 2016; 3(1): 66–78. (in Russian)]
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал

- ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. 250 с. [Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V., red. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 godu (zabolevaemost' i smertnost'). M.: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMIITS radiologii" Minzdrava Rossii; 2018. 250 s. (in Russian)]
5. Cooper D.B., McCathran C.E. Cervical Dysplasia. StatPearls (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430859/> (дата обращения — 22.08.2019).
6. Грецова О.П., Костин А.А., Самсонов Ю.В., Петрова Г.В., Простов М.Ю., Простов Ю.И. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований, ассоциированных с вирусом папилломы человека. Исследования и практика в медицине. 2017; 4(3): 33–50. [Gretsova O.P., Kostin A.A., Samsonov Yu.V., Petrova G.V., Prostov M.Yu., Prostov Yu.I. Zabolevaemost' i smertnost' ot zlokachestvennykh novoobrazovaniy, assotsiirovannykh s virusom papillomy cheloveka. Issledovaniya i praktika v meditsine. 2017; 4(3): 33–50. (in Russian)]. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-3-4
7. Коннон С.Р.Д., Союнов М.А. Рак шейки матки: профилактика и скрининг (новые данные). Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2018; 6(3): 72–82. [Konnon S.R.D.,

- Soyunov M.A. Rak sheiki matki: profilaktika i skrining (novye dannye). *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obucheniye*. 2018; 6(3): 72–82. (in Russian). DOI: 10.24411/2303-9698-2018-13008
8. Bruni L., Albero G., Serrano B., Mena M., Gómez D., Muñoz J. et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). *Human Papillomavirus and Related Diseases in the WORLD. Summary Report 17 June 2019*. URL: <https://hpcvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf> (дата обращения — 22.08.2019).
 9. Schmidt D. Modern biomarkers for precancerous lesions of the uterine cervix: Histological-cytological correlation and use. *Pathologie*. 2016; 37(6): 534–41. DOI: 10.1007/s00292-016-0231-3
 10. Адамян Л.В., Серов В.Н., Сухих Г.Т., Филиппов О.С., ред. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология (специальный выпуск). *Пробл. репродукции*. 2017; 23(6): 273–700. [Adamyan L.V., Serov V.N., Sukhikh G.T., Filippov O.S., red. *Klinicheskie rekomendatsii. Akusherstvo i ginekologiya (spetsvyпуск)*. *Probl. reproduksii*. 2017; 23(6): 273–700. (in Russian)]
 11. Nayar R., Wilbur D.C., eds. *The Bethesda system for reporting cervical cytology, ed 3. Definitions, criteria, and explanatory notes*. New York: Springer; 2015. 348 p.
 12. Bekos C., Schwameis R., Heinze G., Gärner M., Grimm C., Joura E. et al. Influence of age on histologic outcome of cervical intraepithelial neoplasia during observational management: results from large cohort, systematic review, meta-analysis. *Sci. Rep.* 2018; 8(1): 6383. DOI: 10.1038/s41598-018-24882-2
 13. Khieu M., Butler S.L. *High grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430728/> (дата обращения — 22.08.2019).
 14. Короленкова Л.И. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии и ранние формы рака шейки матки: клинико-морфологическая концепция цервикального канцерогенеза. М.; 2017. 300 с. [Korolenkova L.I. *Tsvikal'nye intraepitelial'nye neoplazii i rannie formy raka sheiki matki: kliniko-morfologicheskaya kontseptsiya tsvikal'nogo kantserogeneza*. М.; 2017. 300 s. (in Russian)]
 15. Crosbie E.J., Einstein M.H., Franceschi S., Kitchener H.C. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2013; 382(9895): 889–99. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60022-7
 16. Liu M., Yan X., Zhang M., Li X., Li S., Jing M. Influence of human papillomavirus infection on the natural history of cervical intraepithelial neoplasia 1: a meta-analysis. *Biomed. Res. Int.* 2017; 2017: 8971059. DOI: 10.1155/2017/8971059
 17. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р., Коган Е.А., Чернова В.Ф., Окушко А.Н. Новые возможности ранней диагностики и профилактики ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки. *Мед. совет*. 2015; 20: 72–7. [Prilepskaya V.N., Bairamova G.R., Kogan E.A., Chernova V.F., Okushko A.N. *Novye vozmozhnosti rannei diagnostiki i profilaktiki VPC-h-assotsirovannykh porazhenii sheiki matki*. *Med. sovet*. 2015; 20: 72–7. (in Russian)]
 18. Prat J., Mutch D.G. Pathology of cancers of the female genital tract including molecular pathology. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2018; 143(suppl.2): S93–108. DOI: 10.1002/ijgo.12617
 19. Каприн А.Д., Новикова Е.Г., Трушина О.И., Грецова О.П. Скрининг рака шейки матки — нерешенные проблемы. *Исследования и практика в медицине*. 2015; 2(1): 36–41. [Kaprin A.D., Novikova E.G., Trushina O.I., Gretsova O.P. *Skrining raka sheiki matki — nereshennye problemy*. *Issledovaniya i praktika v meditsine*. 2015; 2(1): 36–41. (in Russian)]
 20. Ершов В.А. Механизм развития неоплазии при поражении эпителия шейки матки вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска. *Инфекция и иммунитет* 2014; 4(2): 167–72. [Ershov V.A. *Mekhanizm razvitiya neoplazii pri porazhenii epiteliiya sheiki matki virusom papillomy cheloveka vysokogo kantserogennogo riska*. *Infektsiya i immunitet* 2014; 4(2): 167–72. (in Russian)]
 21. Wu M.Z., Wang S., Zheng M., Tian L.X., Wu X., Guo K.J. et al. The diagnostic utility of p16 immunostaining in differentiating cancer and HSIL from LSIL and benign in cervical cells. *Cell Transplant.* 2019; 28(2): 195–200. DOI: 10.1177/0963689718817478
 22. Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., ред. *Профилактика рака шейки матки: руководство для врачей*. М.: МЕДпресс-информ; 2012. 190 с. [Sukhikh G.T., Prilepskaya V.N., red. *Profilaktika raka sheiki matki: rukovodstvo dlya vrachei*. М.: MEDpress-inform; 2012. 190 s. (in Russian)]
 23. Cobucci R., Maisonnette M., Macêdo E., Santos Filho F.C., Rodvalho P., Nóbrega M.M. et al. Pap test accuracy and severity of squamous intraepithelial lesion. *Indian J. Cancer*. 2016; 53(1): 74–76. DOI: 10.4103/0019-509X.180825
 24. Трушина О.И., Новикова Е.Г. Вирусная нагрузка ВПЧ — прогностический фактор злокачественной прогрессии ПВИ. *Исследования и практика в медицине*. 2018; 5(специальный выпуск 2). Тезисы Первого международного форума онкологии и радиологии 23–28 сентября 2018 г., Москва. М.: КВАЗАР; 2018, 278 с.: 127. [Trushina O.I., Novikova E.G. *Virusnaya nagruzka VPC-h — prognosticheskii faktor zlokachestvennoi progressii PVI*. *Issledovaniya i praktika v meditsine*. 2018; 5(Spetsvyпуск 2). *Tezisy Pervogo mezhdunarodnogo foruma onkologii i radiologii 23–28 sentyabrya 2018 g., Moskva*. М.: KVAZAR; 2018, 278 s.: 127. (in Russian)]
 25. Nayar R., Wilbur D.C. *The Pap Test and Bethesda 2014*. “The reports of my demise have been greatly exaggerated.” (after a quotation from Mark Twain). *Acta Cytol.* 2015; 59(2): 121–32. DOI: 10.1159/000381842
 26. *Cervical Cancer Screening Guidelines for Average-Risk Women*. URL: <https://www.cdc.gov/CANCER/cervical/pdf/guidelines.pdf> (дата обращения — 22.08.2019).
 27. Прилепская В.Н., ред. *Заболевания шейки матки и генитальные инфекции*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 384 с. [Prilepskaya V.N., red. *Zabolevaniya sheiki matki i genital'nye infektsii*. М.: GEOTAR-Media; 2016. 384 s. (in Russian)]
 28. Workowski K.A., Bolan G.A.; Centers for Disease Control and Prevention. *Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015*. *MMWR Recomm. Rep.* 2015; 64(RR-03): 1–137.
 29. Боровкова Е.И., Федотова А.С. Влияние препаратов для локального применения, содержащих глюкокортикоиды, на показатели местного иммунитета и активность вируса папилломы человека. *В помощь практикующему врачу. Гинекология*. 2017; 19(2): 66–8. [Borovkova E.I., Fedotova A.S. *Vliyaniye preparatov dlya lokal'nogo primeneniya, soderzhashchikh glyukokortikoidy, na pokazateli mestnogo immuniteta i aktivnost' virusa papillomy cheloveka*. *V pomoshch' praktikuyushchemu vrachu*. *Ginekologiya*. 2017; 19(2): 66–8. (in Russian)]
 30. Дубоссарская Ю.А., Дубоссарская З.М. Тержинан — препарат выбора при лечении бактериального вагиноза. *Здоровье женщины*. 2012; 6(72): 147–52. [Dubossarskaya Yu.A., Dubossarskaya Z.M. *Terzhinan — preparat vybora pri lechenii bakterial'nogo vaginoza*. *Zdorov'e zhenshchiny*. 2012; 6(72): 147–52. (in Russian)]
 31. Серов В.Н., Михайлова О.И., Балушкина А.А. Карапетян Т.Э. Тютюнник В.Л. Современный подход к терапии бактериального вагиноза у беременных во втором триместре. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2012; 11(5): 19–24. [Serov V.N., Mikhailova O.I., Balushkina A.A. *Karapetyan T.E. Tyutyunnik V.L. Sovremennyi podkhod k terapii bakterial'nogo vaginoza u beremennykh vo vtorom trimestre*. *Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2012; 11(5): 19–24. (in Russian)]
 32. The American College of Obstetricians and Gynecologists. *Abnormal Cervical Cancer Screening Results*. January 2016. URL: <https://www.acog.org/-/media/For-Patients/faq187.pdf?dmc=1&ts=20190822T244488293> (дата обращения — 22.08.2019).
 33. Keppler D., Lin A. *Cervical cancer: methods and protocols*. N.Y.: Springer Science; 2015. 413 p.
 34. Bergeron C., Ikenberg H., Sideri M., Denton K., Bogers J., Schmidt D. et al. Prospective evaluation of p16/Ki-67 dual-stained cytology for managing women with abnormal Papanicolaou cytology: PALMS study results. *Cancer Cytopathol.* 2015; 123(6): 373–81. DOI: 10.1002/cncy.21542
 35. Luttmer R., Lise M., De Strooper A., Steenbergen R.D., Berkhof J., Heideman D.A. et al. Management of high-risk HPV-positive women for detection of cervical (pre)cancer. *Expert. Rev. Mol. Diagn.* 2016; 16(9): 961–74. DOI: 10.1080/14737159.2016.1217157
 36. Arrossi S., Temin S., Garland S., Eckert L.O., Bhatla N., Castellsagué X. et al. Primary prevention of cervical cancer: American Society of Clinical Oncology Resource-Stratified Guideline. *J. Glob. Oncol.* 2017; 3(5): 611–34. DOI: 10.1200/JGO.2016.008151 ■