

# Современные тенденции в предупреждении рака шейки матки с применением скрининговых программ (обзор литературы)

С.О.Дубровина<sup>✉</sup>

ГБОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России. 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29;

ФГБУ Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии Минздрава России. 344012, Россия, Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43

По частоте встречаемости рак шейки матки занимает третье место в мире. Предупредить все раки с помощью скрининговых программ невозможно. Тем не менее врачи нуждаются в обзорах, дающих информацию о новых методах предупреждения рака шейки матки. Современные методы скрининга рекомендуют цитологическое исследование и тест на цитологию в совокупности с ВПЧ-тестированием. Вакцинация против вируса папилломы человека снижает риск развития цервикального рака.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, скрининг, вирус папилломы человека, дисплазия.

<sup>✉</sup>s.dubrovina@gmail.com

**Для цитирования:** Дубровина С.О. Современные тенденции в предупреждении рака шейки матки с применением скрининговых программ (обзор литературы). Гинекология. 2015; 17 (6): 46–50.

## Modern trends in the prevention of cervical cancer using screening programs (review)

S.O.Dubrovina<sup>✉</sup>

Federal State Budgetary Institution Rostov Scientific and Research Institute of Obstetrics and Pediatrics of the Ministry of Health of Russian Federation. 344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, per. Nakhichevanskii, d. 29;

State Budgetary University Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation. 344012, Russian Federation, Rostov-on-Don, ul. Mechnikova, d. 43

Cervical cancer is the third most common cancer in women worldwide. Preventing all cancer by screening is unrealistic. But clinicians need reviews given the information regarding new cervical cancer prevention methods. Modern screening strategies recommend cytology and cotesting. Vaccination against high-risk HPV infection decreases incidence of cervical cancer.

**Key words:** cervical cancer, screening, HPV, dysplasia.

<sup>✉</sup>s.dubrovina@gmail.com

**For citation:** Dubrovina S.O. Modern trends in the prevention of cervical cancer using screening programs (review). Gynecology. 2015; 17 (6): 46–50.

Рак шейки матки (РШМ) занимает третье место в мире по частоте встречаемости после рака молочной железы и прямой кишки [1]. Общеизвестно, что персистирующее инфицирование шейки матки высокоонкогенными типами вируса папилломы человека (ВПЧ) необходимо для развития инвазивного цервикального рака [2]. Несмотря на то, что инфицирование ВПЧ широко распространено, особенно у сексуально активных женщин, в большинстве случаев оно носит транзитный характер со спонтанной элиминацией без клинических последствий. Тем не менее часть пациенток имеют риск развития РШМ. Учитывая этот факт, в апреле 2014 г. FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) [3] одобрило определение ВПЧ высокого онкогенного риска как первичный скрининг для женщин 25 лет и старше. Все за и против ВПЧ-тестирования как первичного скрининга изложены в статье W.Hug [2], материалы которой обсуждались в большей части докладов на последнем конгрессе Eurogyn в феврале 2015 г.

Новые положения FDA не включают специфические рекомендации относительно клинического применения скрининга в США. В 2011 г. Американское общество рака, Американское общество по кольпоскопии и цервикальной патологии и Американское общество по клинической патологии утвердили рекомендации для раннего выявления цервикального рака и его предвестников [4]. Согласно этим рекомендациям, в большинстве клинических случаев женщины в возрасте от 30 до 65 лет не должны быть подвергнуты скринингу только с помощью ВПЧ-тестирования как альтернативы комбинированному тесту с 5-летним интервалом или цитологическому исследованию с 3-летним интервалом. Несмотря на оговорку «в большинстве клинических случаев», рекомендации не обозначили ни одного случая, при котором возможно изолированное использование определения ВПЧ высокого онкогенного риска. Эти реко-

мендации базировались на существенном беспокойстве о специфичности первичного скрининга с помощью выявления ВПЧ и потенциальном вреде, таком, как излишние кольпоскопии и терапия ненеопластических процессов, которые могут быть выявлены при первичном скрининге с определением ВПЧ [4]. Дополнительное беспокойство было обусловлено отсутствием четкой стратегии по ведению пациенток с положительными результатами на ВПЧ, неадекватной информацией об определенном подходящем интервале повторного обследования пациенток с отрицательными первичными результатами, а также недостатком метода в связи с несоответствием образцов требованиям, экономической эффективности, несоблюдением исполнения в текущих скрининговых программах. В этот период опубликованы данные нескольких скрининговых исследований, основанных только на одном раунде скрининга. Несмотря на то, что эти публикации не отражают все сомнения, обсуждаемые в рекомендациях 2011 г., они по существу поддерживают первичный скрининг с верификацией ВПЧ, демонстрируя улучшенную чувствительность первичного ВПЧ-скрининга для идентификации предраковых изменений шейки матки (цервикальная интраэпителиальная неоплазия – CIN II и III) по сравнению с цитологическим методом [5–9]. Некоторые из этих исследований доказывают, что первичный ВПЧ-скрининг имеет преимущества в чувствительности по сравнению с цитологией и при множественных раундах обследования. Основываясь на результатах данных этих исследований, в большинстве выполненных в Европе, значимое проспективное исследование FDA [2] подтверждает большую чувствительность определения ВПЧ высокого онкогенного риска по сравнению с цитологией в отношении CIN II и CIN III при однократном обследовании и разъясняет варианты стратегии для пациенток с ВПЧ-позитивными результатами [3]. Этот документ предоставляет рекомендации для клинического использования определения ВПЧ как первичного

скринингового теста, рассматривает преимущества и недостатки его как первичного скрининга и обсуждает вопросы и сомнения, требующие будущих исследований [2]. Согласно данным ATHENA (Addressing the Need for Advanced HPV Diagnostics), выявление CIN III и РШМ при повторном исследовании через 3 года после отрицательного результата было ниже при определении ВПЧ (0,34%; 0,10–0,65) по сравнению с отрицательным результатом цитологического исследования (0,78%; 0,53–1,09). При использовании комбинированного теста риск развития рака через 3 года после отрицательных результатов составляет 0,30% (0,05–0,62). Таким образом, опираясь на данные европейских исследований и ATHENA, можно сказать, что первичный скрининг с определением ВПЧ так же эффективен, как и цитологический метод. Однако цитология сама по себе или в сочетании с ВПЧ-тестированием остается скрининговой опцией, рекомендованной в большинстве руководств [3]. Значимость определения именно 16 и 18-го типов ВПЧ подчеркивают результаты исследований как ATHENA, так и голландских ученых [6]. Согласно последним, CIN III через 3 года после положительных результатов ВПЧ определяется в 26,1% при 16/18-м типах по сравнению с 6,6% с положительными результатами на остальные типы ВПЧ. Поэтому при положительном результате на 16/18-й типы ВПЧ показана кольпоскопия, в случае положительного результата на остальные онкогенные вирусы рекомендовано цитологическое исследование.

Текущие рекомендации по скринингу предполагают начало скрининговых программ в возрасте 21 года при использовании цитологического метода и инициацию скрининга с помощью комбинированного метода с 30 лет. Согласно данным ATHENA, порядка 30% случаев CIN III определяется в возрасте от 25 до 29 лет, 37% всех выявленных случаев CIN III выявляется в возрасте 30–39 лет [2]. Больше 1/2 женщин 25–29 лет с CIN III имеют нормальную цитологию (2014 meeting materials of the FDA microbiology devices panel). Озабоченность ранним началом скрининга до 25 лет обусловлена возрастанием количества кольпоскопий, несмотря на увеличение выявляемости заболеваний. Однако прогрессия в рак в этом возрасте крайне редка, поэтому выявление большинства заболеваний в возрасте 25–29 лет может быть безопасно отложено до возраста 30 лет и старше. Согласно последним рекомендациям, если женщина начинает скрининг в 21 год и повторяет его в 24 года, следующий визит требуется в возрасте 27 лет. Первичный ВПЧ-скрининг на высокоонкогенные типы вирусов должен начинаться после последнего отрицательного результата цитологического обследования через 3 года, но не через год или два после негативной цитологии в возрасте 23–24 года [3].

### Дискуссионные вопросы

Введение первичного ВПЧ-тестирования на высокоонкогенные типы вирусов поднимает много вопросов и вызывает сомнения [3]. Несмотря на увеличенную чувствительность ВПЧ-тестирования по сравнению с цитологическим методом, клиницисты должны быть осведомлены, что у этого метода тоже есть ложноотрицательные результаты. Проспективный анализ показывает возможность развития инвазивного рака при предшествующих негативных результатах ВПЧ-тестирования [10, 11]. Анализ 777 случаев цервикального рака по данным разных регистров рака в США показал, что ВПЧ выявлен только в 91% случаев [12].

Интервал обследования также обсуждается. С 2002 г. в США было доказано, что жидкостная цитология, выполняемая 1 раз в 2 года, дает уровень безопасности, соответствующий ежегодной рутинной цитологии. Поэтому оба скрининга были приняты как допустимые. Более поздние исследования показали, что совместное исследование цитологии и ВПЧ-теста 1 раз в 3 года обеспечивает такую же защиту, как ежегодная рутинная цитология. Поэтому возможно использование комбинированного теста каждые 3 года как приемлемого для женщин 30 лет и старше [13].

Есть определенные сомнения, что рекомендации 2012 г. будут способствовать снижению риска рака по сравнению

с предыдущей ежегодной цитологией. Новые рекомендации базируются на том, что лучший баланс между преимуществами и вредом от скрининга достигается цитологическим исследованием с 3-летним интервалом. «Ущерб» от частого скрининга измеряется количеством кольпоскопий. Согласно мнению W.Kinney, решение рассматривать цитологическое исследование каждые 3 года как приемлемое должно быть пересмотрено. Риски развития рака, основанные на цитологии каждые 3 года по сравнению с ежегодным обследованием, составляют 1,3 и 4,7 соответственно [14]. Абсолютный риск рака у женщин 30–64 лет после негативного цитологического результата составляет 0,009% (0,008–0,012%) в течение 12 мес и 0,020% (0,017–0,024%) в течение 36 мес. Аналогичный результат наблюдается при увеличении интервала скрининга с использованием комбинированного теста с 3 до 5 лет. Абсолютный риск удваивается с 0,007% (0,006–0,010%) при 3-летнем интервале после однократного негативного теста до 0,014% (0,011–0,017%) при 5-летнем исследовании [15]. Таким образом, при изменении интервала обследования с использованием комбинированного теста с 3 до 5 лет у 1 женщины из 369 (2,71/1,000) диагностируется рак, при этом 1 из 1639 (0,61/1,000) умирает от РШМ. Если принять во внимание, что в США проживают 72 млн женщин в возрасте от 30 до 64 лет, то при увеличении интервала обследования до 5 лет ожидается 195 тыс. случаев РШМ и 44 тыс. смертей, которые можно предотвратить [16]. Следовательно, увеличение интервала до 5 лет в известной степени уводит далеко от такого уровня предотвращения РШМ, которое дает ежегодное цитологическое исследование [17, 18].

Кроме того, нет убеждения, что уменьшение количества кольпоскопий, связанное с предлагаемым длительным интервалом комбинированного теста, позволяет избежать «ущерба» от скрининга [14]. 5-летний скрининг требует 575,46 кольпоскопий на 1 тыс. женщин, 3-летний – 824,74, следовательно, дополнительных кольпоскопий требуется при 3-летнем интервале 249. Таким образом, предупреждение каждого случая рака при 3-летнем скрининге по сравнению с 5-летним интервалом требует дополнительно 92 кольпоскопии и лечения 3,2 женщины с CIN II. Чтобы предотвратить 1 смерть от РШМ, нужно 409 дополнительных кольпоскопий и лечение 14,3 женщин. Складывается резонное убеждение о приемлемости дополнительных кольпоскопий и терапии, если они позволят избежать хотя бы одной смерти от РШМ.

В то время как «ущерб» от кольпоскопий незначителен, ущерб непосредственно от скрининга пациентки и врачи расценивают как потенциальный вред деторождению, как результат преждевременных родов вследствие обнаружения и лечения CIN II, который чаще всего спонтанно регрессирует, если не выявляется. Соответствует ли действительности убеждение, что однократная петлевая электрохирургическая эксцизия способствует риску преждевременного разрыва плодных оболочек, преждевременным родам и маловесности новорожденного? Анализ данных 12 госпиталей Великобритании о 18 441 родов свидетельствует, что риск преждевременных родов не связан с данным лечением. Роды до 37 нед были у 9,1% женщин с предшествующей эксцизией и у 8,3% – с биопсией при кольпоскопии [19]. Систематический обзор литературы и метаанализ 19 исследований с разными контрольными группами выявил, что риск преждевременных родов у пациенток с эксцизией сопоставим с абсолютным риском (8,8 и 5,1% соответственно) [20].

К сожалению, на сегодняшний день нет рандомизированных исследований, сравнивающих риск развития рака при использовании разных скрининговых программ [14]. Задача первичного предупреждения РШМ – это предотвращение ВПЧ-инфекции. Поскольку большинство случаев РШМ вызвано ВПЧ-инфекцией, вакцинация против ВПЧ высокого онкогенного риска снижает частоту цервикального рака [1]. Обе вакцины (квадрилантная и бивалентная) демонстрируют более чем 90% эффективности в предупреждении связанных с 16 и 18-м типами ВПЧ CIN III и рака, особенно у молодых женщин, которые не были инфицированы ВПЧ [21, 22].

## Вторичная профилактика

Задачей вторичного предупреждения цервикального рака является раннее выявление с помощью скрининга с последующим лечением. Самыми частыми методами скрининга являются цитологический скрининг для определения предраковых поражений и визуальная оценка с использованием уксусной кислоты. Жидкостная цитология была введена в 1990-х годах для решения проблемы неадекватности мазков. Согласно большому рандомизированному исследованию, проведенному в Италии, жидкостная цитология имеет большую чувствительность для CIN I, чем традиционные ПАП-мазки, с сопоставимой чувствительностью для CIN II [23]. Результаты рандомизированного исследования в Нидерландах не выявили статистически значимых различий в чувствительности и позитивности между этими методами [24]. Тем не менее безусловными преимуществами жидкостной цитологии являются низкая частота неудовлетворительных мазков, автоматизированная подготовка образцов и возможность использования материала еще и для последующего интроспективного ВПЧ-тестирования [1]. Жидкостная цитология может заменить традиционные ПАП-мазки в экономически развитых странах с возможным использованием ВПЧ-тестирования как ко-теста с 5-летним интервалом исследования [1]. ВПЧ-тестирование имеет чувствительность 66–100% и специфичность 61–96%. Изучение систематических обзоров в 2011 г. свидетельствует, что первичный ВПЧ-тест более чувствительный, но менее специфичный, чем цитология для выявления CIN II–III [25], что особенно важно для молодых женщин, когда ВПЧ-инфекция часто носит транзитный характер [26]. У ВПЧ-позитивных женщин цитология очень эффективна для прогнозирования риска развития CIN III и рака в группе высокого риска (17% для CIN III и 1% для рака соответственно, в течение 5 лет) и в группе с риском CIN II (6 и 0,5% соответственно), что доказывает потенциал цитологического метода в основанной на ВПЧ-тестировании скрининговой стратегии [27–29]. В исследовании ATHENA идентификация ВПЧ 16 и 18-го типов демонстрирует идентичную чувствительность для CIN III (60%), как и цитология ASC-US+ (53%) [30].

Согласно данным R.Nelson (2015 г.), ВПЧ-тестирование может «пропустить» РШМ. При обследовании 250 тыс. женщин в США РШМ выявлен в 526 случаях. При этом отрицательные результаты ВПЧ-тестирования выявлены у 18,6% пациенток с раком, ПАП-тест был отрицательным в 12,2% случаев рака, а комбинированный тест был негативным только в 5,5% случаев. По мнению исследователей, для идентификации CIN III цитология также имеет лучшее значение, чем ВПЧ-тестирование. Отрицательные результаты ВПЧ-тестирования при CIN III отмечены в 26,3% случаев, для ПАП-теста – в 25,6%, для комбинированного теста – в 10,9% ( $p < 0,001$ ). Это исследование подчеркивает ограничение возможностей ВПЧ-тестирования у пациенток самых важных групп – с развитием РШМ. Объяснить этот факт может ряд моментов. Во-первых, общеизвестно, что персистирующая ВПЧ-инфекция не лежит в основе всех случаев РШМ. Кроме того, при РШМ может наблюдаться низкая вирусная нагрузка ВПЧ. Не все типы ВПЧ включены в стандартный тест. Следовательно, рекомендуемой оптимальной стратегией для скрининга должен быть комбинированный тест [31].

### Тактика

Женщины с позитивными результатами ВПЧ-тестирования должны подвергаться кольпоскопии и биопсии для уточнения диагноза. Стандартная тактика для CIN I – наблюдение или криотерапия [32]. Большинство случаев CIN II или CIN III могут быть пролечены с помощью конизации или петлевой эксцизии [33]. Женщины, прошедшие курс терапии по поводу предраковых изменений шейки матки, должны быть под тщательным наблюдением во избежание пропуска рецидива. Частота остаточной патологии или рецидива HSIL повышается через 2 года или даже меньший промежуток времени и варьирует, согласно 15 разным исследованиям, от 4 до 14%, составляя в среднем 8%. Риск рецидива CIN II выше у женщин старше 50 лет, что согласуется

с очевидной персистенцией вирусов, повышающейся с возрастом [34]. Текущие доступные данные подтверждают, что ВПЧ-тест выявляет большую чувствительность и аналогичную специфичность по сравнению с цитологическим исследованием в выявлении рецидива заболевания. Однако есть только одно исследование, посвященное предсказательной ценности разных тестов в течение 10 лет. В случае одного негативного результата ВПЧ-теста через 6 мес после лечения риск развития CIN III составляет 2,1%, для негативного цитологического метода – 2,8% и 1,4% – для комбинированного теста. Три последовательных негативных цитологических результата (через 6, 12 и 24 мес) или 2 негативных комбинированных теста через 6 и 12 мес ассоциированы с низким риском рецидива CIN III – 0,7 и 0,0% соответственно. С другой стороны, один позитивный тест через 6 мес повышает риск CIN III драматически: 29% для ВПЧ-тестирования, 13% при ASC-US+ и 23%, если один или оба теста позитивны при комбинированном исследовании [35]. Большинство национальных руководств рекомендует выжидательную стратегию (wait-and-see strategy) у пациенток с CIN I и AS-CUS+ с негативными результатами ВПЧ-тестирования или нормальной кольпоскопической картиной. С психологической точки зрения для женщин выжидательная тактика не всегда приемлема. С другой стороны, конизация приводит к диспареунии и бесплодию. Поэтому в рутинном хирургическом лечении у женщин моложе 25 лет с CIN I и даже CIN II–III нет необходимости, а выжидательная тактика предпочтительнее [36, 37]. Инфекция онкогенными вирусами приводит к малигнизации в небольшом проценте случаев. Факторами, способствующими малигнизации при инфицировании ВПЧ, являются сексуально-трансмиссионные заболевания, курение, применение комбинированных оральных контрацептивов и ВИЧ. Развитие карциномы может быть объяснено частотой деления стволовых клеток. Стимуляция стволовых клеток обусловлена репаративными процессами, развивающимися во время инфекции и реактивного воспалительного процесса. Инфекции, передаваемые половым путем, способствуют также пенетрации ДНК ВПЧ в ДНК эпителиальных клеток и, таким образом, риску малигнизации [38]. Существуют факторы, приводящие к малигнизации, при наличии инфицирования онкогенными ВПЧ: хронизация инфекции, продолжительность персистенции ВПЧ и вирусная нагрузка [39]. Дополнительными инфекционными факторами, способствующими повреждению генома эпителиальных клеток, являются бактерии [40], трихомонады [41], вирус простого герпеса [42] и ВПЧ низкого онкогенного риска, вызывающие генитальные бородавки.

Еще в 1892 г. Додерлайн доказал значимость влагалищной флоры. Лактобактерии и кислая среда способствуют протективной функции влагалища и являются барьером для большинства инфекций. Кислая среда влагалищного секрета, гарантируемая лактобактериями, приводит от 100 к 1000-кратному снижению концентраций бактерий во влагалище [43]. *Lactobacillus* – пробиотические микробы. Они запускают продуцирование двух компонентов антимикробной активности: молочной кислоты и перекиси водорода. В исследовании Z.Gong и соавт. было доказано, что продуцирующие перекись водорода лактобактерии инактивируют первичную хламидийную инфекцию. Более ранние исследования показали, что схожее действие лактобактерии оказывают на *Neisseria gonorrhoeae* [44]. Порядка 95% *Lactobacterium crispatus* продуцируют перекись водорода, являясь самым активным представителем лактобактерии. В России зарегистрирован препарат, в состав которого входит аскорбиновая кислота, обеспечивающая длительное закисление влагалищного секрета и усиливающая выработку молочной кислоты лактобактериями, предупреждая тем самым развитие условно-патогенной флоры [45]. Положительное влияние на местный иммунитет, в свою очередь, помогает в борьбе с вирусными поражениями шейки матки.

Спонтанная ремиссия CIN I и II, по данным разных авторов, различна. Так, по мнению Discacciati (2011 г.), через 3 мес она составляет 38,5%, через 6 мес – 63,4%, через 9 мес – 70%, через 1 год – 74%. Уровень прогрессии заболевания составляет 2,6% через 3 мес, 4,9% – через 6 мес, 7,5% – через

9 мес и 24% – через 1 год. Персистенция дисплазии через 3 мес равна 59%, через 6 мес – 31,7%, через 9 мес – 22,5% и 2% – через 1 год после постановки диагноза [46]. По данным M.d'Ottaviano, уровень ремиссии CIN II через 1 год достигает 49%, персистенции патологии – 22%, а прогрессия заболевания в CIN III равна 29% через 12 мес [47].

Новым препаратом, позволяющим не просто «ждать» спонтанной регрессии инфицирования у молодых женщин, что подчас тревожно и для пациенток, и для докторов, а активно проводить консервативную терапию, является вагинальный гель Gynosorb, успешно прошедший первые клинические исследования в Австрии и Швейцарии [48], но, к сожалению, пока не представленный на российском рынке. Действие геля направлено на абсорбцию и связывание разных патогенов с целью предупреждения их распространения на шейке и во влагалище (за счет диоксида кремния), а также антиоксидантном эффекте и нормализации pH (за счет входящей в состав натриевой соли селена и аскорбиновой кислоты).

Таким образом, разработка скрининговых программ для предупреждения РШМ и тактика ведения пациенток с выявленной патологией до сих пор остаются открытыми вопросами. Необходимы многоцентровые рандомизированные исследования, сравнивающие эффективность разных скрининговых программ, для того чтобы выработать наиболее оптимальную тактику скрининга.

#### Литература/References

- Lertkubachonsuk A, Har Yip C, Khubaprema T et al. Cancer prevention in Asia: resource-stratified guidelines from the Asian Oncology Summit 2013. *Lancet Oncol* 2013; 14: 497–507.
- 12.2014 meeting materials of the Food and Drug Administration (FDA) microbiology devices panel. <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/Microbiology/DevisesPanel/ucm388531.htm>; March 12, 2014. [Accessed July 2014].
- Hub WK, Ault KA, Chelmow D et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: Interim clinical guidance. *Gynecol Oncol* 2015; article in press.
- Saslow D, Solomon D, Lauson HW 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. *CA Cancer J Clin* 2012; 62 (3): 147–72.
- Ronco G, Dillner J, Elfström KM et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomized controlled trials. *Lancet Oncol* 2014; 383 (9916): 524–32.
- Rijkaart DC, Berkhof J, van Kemenade FJ et al. HPV DNA testing in population-based cervical screening (VUSA-Screen study): results and implications. *Br J Cancer* 2012; 106 (5): 975–81.
- Leinonen MK, Nieminen P, Lönnberg S et al. Detection rates of precancerous and cancerous cervical lesions within one screening round of primary human papillomavirus DNA testing: prospective randomized trial in Finland. *BMJ* 2012; 345: e7789.
- Malila N, Leinonen M, Kotaniemi-Talonen L et al. The HPV test has similar sensitivity but more over diagnosis than the Pap test – a randomized health services study on cervical cancer screening in Finland. *Int J Cancer* 2013; 132 (9): 2141–7.
- Gyllensten U, Gustavsson I, Lindell M et al. Primary high-risk HPV screening for cervical cancer in post-menopausal women. *Gynecol Oncol* 2012; 125 (2): 343–5.
- Liebrich C, Brummer O, Von Wasielewski R et al. Primary cervical cancer truly negative for high-risk human papillomavirus is a rare but distinct entity that can affect virgins and young adolescents. *Eur J Gynecol Oncol* 2009; 30 (1): 45–8.
- Li N, Franceschi S, Howell-Jones R et al. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer* 2011; 128 (4): 927–35.
- Hopenbayn C, Christian A, Christian WJ et al. Prevalence of human papillomavirus types in invasive cervical cancers from 7 US cancer registries before vaccine introduction. *J Low Genit Tract Dis* 2014; 18 (2): 182–9.
- Dinkelspiel H, Fetterman B, Poitras N et al. Cervical cancer rates after the transition from annual pap to 3-year HPV and pap. *J Low Genit Tract Dis* 2014; 18: 57–60.
- Kimney W, Wright T, Dinkelspiel H et al. Increased Cervical Cancer Risk Associated With Screening at Longer Intervals. *Obstet Gynecol* 2015; 125 (2): 311–5.
- Gage JC, Schiffman M, Katki HA et al. Reassurance against future risk of precancer and cancer conferred by a negative human papillomavirus test. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106. [Epub ahead of print]
- Howden LM, Meyer JA. 2010 Census briefs. Age and sex composition: 2010. 2010. Available at: <http://www.census.gov/prod/cen2010/briefs/c2010br-03.pdf>. Retrieved December 17, 2014.
- Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 1579–88.
- Koliopoulos G, Arbyn M, Martin-Hirsch P et al. Diagnostic accuracy of human papillomavirus testing in primary cervical screening: a systematic review and meta-analysis of non-randomized studies. *Gynecol Oncol* 2007; 104: 232–46.
- Castanon A, Brocklehurst P, Evans H et al. Risk of preterm birth after treatment for cervical intraepithelial neoplasia among women attending colposcopy in England: retrospective-prospective cohort study. *BMJ* 2012; 345: e5174.
- Conner SN, Frey HA, Cabill AG et al. Loop electrosurgical excision procedure and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2014; 123: 752–61.
- Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomized, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 89–99.
- Wheeler CM, Castellsagué X, Garland SM et al. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomized, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 100–10.
- Ronco G, Cuzick J, Pierotti P et al. Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening: randomized controlled trial. *BMJ* 2007; 335: 28–31.
- Siebers AG, Klinkhamer PJ, Grefte JM et al. Comparison of liquid-based cytology with conventional cytology for detection of cervical cancer precursors: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 302: 1757–64.
- Whitlock EP, Vesco KK, Eder M et al. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing to screen for cervical cancer: a systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011; 155: 687–97.
- Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R et al. Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine* 2008; 26 (Suppl. 10): K29–41.
- Rijkaart DC, Berkhof J, van Kemenade FJ et al. Evaluation of 14 triage strategies for HPV DNA-positive women in population-based cervical screening. *Int J Cancer* 2012; 130: 602–10.
- Katki HA, Kimney WK, Fetterman B et al. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papilloma-virus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. *Lancet Oncol* 2011; 12: 666–72.
- Rijkaart DC, Coupe VM, van Kemenade FJ et al. Comparison of Hybrid capture 2 testing at different thresholds with cytology as primary cervical screening test. *Br J Cancer* 2010; 103: 839–946.
- Castle PE, Stoler MH, Wright Jr TC et al. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 880–90.
- Nelson R. HPV Screening alone may miss cervical cancer. *Medscape* 2015. Available from: [www.medscape.com/viewarticle/843560](http://www.medscape.com/viewarticle/843560)
- Sauvaget C, Muwonge R, Sankaranarayanan R. Meta-analysis of the effectiveness of cryotherapy in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Obstet* 2013; 120: 218–23.
- Martin-Hirsch PP, Paraskevaidis E, Bryant A et al. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 6: CD001318.
- Castle PE, Schiffman M, Herrero R et al. A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis* 2005; 191: 1808–16.
- Kocken M, Helmerborst TJ, Berkhof J et al. Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 441–50.
- McAllum B, Sykes P. Is the treatment of CIN2 always necessary in women under 25 years old? *AJOG* 2011; 205 (5): 478.e1–478.e7.

37. Massad L, Einstein M. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstetr Gynecol* 2013; 121 (4): 829–46.
38. Tomasetti C, Vogelstein B. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. *Science* 2015; 347 (6217): 78–81.
39. Boulet G, Horvath C, Broek DV et al. Human papillomavirus: E6 and E7 oncogenes. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39 (11): 2006–11.
40. Chen Y, Williams V. Viral carcinogenesis: factors inducing DNA damage and virus integration. *Cancers* 2014; 6: 2155–86.
41. Castle PE, Hillier SL. An association of cervical inflammation with high-grade cervical neoplasia in women infected with oncogenic HPV. *CEBP* 2001; 10: 1021–27.
42. Tao L, Han L. Prevalence and risk factors for cervical neoplasia. *BMC Public Health* 2014; 14: 1185.
43. Faro S. Vaginitis: diagnosis and management. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1992; 4 (2): 115–23.
44. St Amant DC, Valentin-Bon IE, Jerse AE. Inhibition of *Neisseria gonorrhoeae* by *Lactobacillus* species that are commonly isolated from the female genital tract. *Infect Immun* 2002; 70 (12): 7169–71.
45. Prilepskaya V, Krasnopolskiy V et al. Efficacy Vitamin C vaginal tablets as prophylaxis for recurrent bacterial vaginosis randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *J Clin Med Res* 2013; 5 (4): 309–15.
46. Discacati MG, de Souza CA, d'Ottaviano MG et al. Outcome of expectant management of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 in women followed for 12 months. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 155 (2): 204–8.
47. d'Ottaviano MG, Discacati MG, Andreoli MA et al. HPV 16 is related to the progression of cervical intraepithelial neoplasia grade 2: a case series. *Obstetr Gynecol Intern* 2013; article ID 328909, 5 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/328909>.
48. Huber J, Smekal G, Potsch B et al. Diagnostic standard, prevention and routine treatment of cervical PAP III and PAP IIID 2015 (submitted for publication).

**Конфликт интересов:** у авторов нет конфликтов интересов.

**Источники финансирования:** это исследование не получило финансовой поддержки.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ**

Дубровина Светлана Олеговна – д-р мед. наук, проф. ГБОУ ВПО РостГМУ, ФГБУ РНИИАП. E-mail: s.dubrovina@gmail.com