

DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-102-108



Возможности оппортунистического цервикального скрининга в клинике вспомогательных репродуктивных технологий

С.В. Хабаров

*Кафедра акушерства и гинекологии Медицинского института ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет»;
Россия, 300012 Тула, ул. Болдина, 128;
кафедра клинической лабораторной диагностики и патологической анатомии Академии постдипломного образования
ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий
Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 125371 Москва, Волоколамское шоссе, 91*

Контакты: Сергей Вячеславович Хабаров s.v.habarov@mail.ru

Проведение вторичной профилактики рака шейки матки в условиях оппортунистического цервикального скрининга методом ко-тестирования у 5618 женщин старше 30 лет позволило выявить группу высокого риска развития рака шейки матки для ее дальнейшего обследования с использованием оценки вирусной нагрузки, иммуноцитохимического определения уровня онкобелков p16INK4a и Ki-67, расширенной видеокольпоскопии и биопсии шейки матки с гистологическим исследованием операционного материала.

Полученные данные продемонстрировали целесообразность изменения стратегии тестирования путем интегрирования методик, апробированных в рамках оппортунистического скрининга, в общенациональную программу популяционного скрининга рака шейки матки.

Ключевые слова: оппортунистический скрининг, рак шейки матки, вирус папилломы человека, тест на генотипирование вируса папилломы человека высокого риска, Папаниколау, жидкостная цитология, p16INK4a, p16/Ki-67, сортировка

Для цитирования: Хабаров С.В. Возможности оппортунистического цервикального скрининга в клинике вспомогательных репродуктивных технологий. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(2):102–8. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-102-108

The possibilities of opportunistic cervical screening in the assisted reproductive technology clinic

S.V. Khabarov

*Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Institute, Tula State University; 128 Boldina St., Tula 300012, Russia;
Department of Clinical Laboratory Diagnostics and Pathological Anatomy, Academy of Postgraduate Education, Federal Research and Clinical Center, Federal Medical and Biological Agency; 91 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125371, Russia*

Contacts: Sergey Vyacheslavovich Khabarov s.v.habarov@mail.ru

Secondary prevention of cervical cancer in the conditions of opportunistic cervical screening by co-testing in 5618 women over 30 years of age allowed to identify a high-risk group of cervical cancer for further examination using viral load assessment, immunocytochemical determination of the level of cancer proteins p16INK4a and Ki-67, extended video colposcopy and cervical biopsy with histological examination of surgical material.

The obtained data demonstrated the expediency of changing the testing strategy by integrating the methods tested in the framework of opportunistic screening into the nationwide population screening program for cervical cancer.

Key words: opportunistic screening, cervical cancer, human papillomavirus, high-risk human papillomavirus genotyping test, Papanicolaou, liquid-based cytology, p16INK4a, p16/Ki-67, triage

For citation: Khabarov S.V. The possibilities of opportunistic cervical screening in the assisted reproductive technology clinic. Oukholi zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2022;18(2):102–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-102-108

Введение

Рак шейки матки (РШМ) занимает одно из ведущих мест в структуре онкологической заболеваемости и смертности женского населения в развивающихся странах и является одной из важнейших медицинских и социальных проблем в большинстве экономически развитых государств. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2020 г. более 500 тыс. женщин заболели РШМ и 342 тыс. женщин погибли от этого новообразования. В том же году РШМ занимал 4-е место по числу смертей от онкозаболеваний у женщин во всем мире. В государствах с низким и средним уровнем достатка населения заболеваемость данным новообразованием почти в 2 раза, а смертность в 3 раза превосходит соответствующие показатели стран с высоким уровнем достатка. По прогнозам, в отсутствие дополнительных мероприятий по борьбе с РШМ число новых случаев заболевания за год в период с 2018 по 2030 г. увеличится с 570 до 700 тыс., а ежегодное число случаев смерти – с 311 до 400 тыс. [1].

Согласно данным, опубликованным Российским центром информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии, в 2019 г. в нашей стране было выявлено 17 503 случая злокачественных новообразований (ЗНО) шейки матки (из них выявлены активно только 41,1 %) и 6389 женщин умерли от РШМ. В РФ, по данным 2019 г., РШМ находился на 5-м месте (5,0 %) в структуре заболеваемости женщин ЗНО и на 10-м месте (4,7 %) в структуре онкологической смертности [2, 3]. В последние годы наблюдается не только рост заболеваемости, но и тенденция к увеличению доли женщин репродуктивного возраста, страдающих ЗНО шейки матки.

За последнее десятилетие (2009–2019 гг.) у россиянок при выраженном понижении стандартизованного показателя смертности от всех ЗНО (–13,68 %) выявлено лишь статистически незначимое снижение уровня смертности от РШМ (–1,68 %). Также наблюдается «омоложение» смертности: средний возраст умерших в 2009 г. составлял 58 лет, в 2019 г. – 57,9 года. Среди всех причин летальности от ЗНО среди женщин РШМ занимает 1-е место в 30–39 лет и 2-е место в 40–49 лет [2, 3].

Оценка статистических показателей заболеваемости и смертности от РШМ подтверждает недостаточную эффективность методов вторичной профилактики, направленных на раннюю диагностику предраковых заболеваний. Несмотря на визуальную форму опухоли и наличие современных возможностей для ее своевременного выявления и скрининга, треть ЗНО шейки матки обнаруживаются на III–IV стадиях (в 2019 г. – 32,1 %), что неблагоприятно отражается на исходах лечения, качестве жизни и выживаемости больных: летальность в течение года после установления диагноза РШМ в 2019 г. составила 13,5 % [2].

Одобренная в 2020 г. глобальная стратегия ВОЗ по форсированию процесса ликвидации РШМ как проблемы общественного здравоохранения призывает добиться регулярного прохождения цервикального скрининга при помощи высокоэффективных маркеров 70 % женщин во всем мире и получения адекватного лечения 90 % заболевших. Реализация этой глобальной стратегии вместе с вакцинацией 90 % девочек к 15-летнему возрасту от вируса папилломы человека (ВПЧ) (комплекс целевых величин «90–70–90») позволит на 40 % снизить заболеваемость и может предотвратить 5 млн случаев смерти от РШМ к середине XXI века и более 62 млн смертей от ЗНО шейки матки в ближайшие 100 лет. Конечная цель стратегии – достижение порога в 4 случая впервые заболевших РШМ в год на 100 тыс. женского населения [1]. В рамках принятого документа впервые 194 страны обязались добиться элиминации конкретного онкологического заболевания.

Согласно определению ВОЗ, скрининг – выявление заболевания с помощью быстрых и массовых тестовых исследований. По количеству применяемых тестов/методов цервикальный скрининг относится к множественному (мультифазовому) обследованию, когда для выявления 1 заболевания применяются 2 или более скрининг-теста.

В июле 2021 г. ВОЗ выпустила новые рекомендации по скринингу и лечению РШМ. Новый гайдлайн включает несколько вариантов стратегии цервикального отбора с использованием ко-тестирования и триажа на основе цитологического исследования цервикального эпителия, обнаружения ДНК ВПЧ молекулярными методами (полимеразная цепная реакция, ПЦР), использования окрашивания эпителия шейки матки уксусной кислотой и/или теста Люголя на йод, двойного окрашивания (dual stain) онкобелков p16/Ki-67 и кольпоскопического исследования [4].

В мире используются 2 системы отбора исследуемых для скрининга: организационная и оппортунистическая.

Организованный скрининг является централизованным (государственным) и осуществляется по утвержденной программе.

Оппортунистический (выборочный, конъюнктурный, спорадический) скрининг существует в пассивном режиме и предполагает проведение определенных тестов на обнаружение заболевания, а также факторов риска его возникновения по желанию пациента или при его обращении за любой медицинской помощью.

Платный мультифазовый оппортунистический скрининг (в том числе и скрининг РШМ) предлагают для всех желающих многие частные клиники в России и других странах мира.

Обе системы имеют как свои преимущества, так и недостатки. В организованных программах охват

выше (до 80 %), хотя подобный уровень также достигается выборочными программами в течение 3-летнего цикла, даже если они не могут быть точно документированы.

Цервикальный оппортунистический скрининг в виде спорадических обследований женщин из более высоких социоэкономических групп характеризуется слишком частым тестированием, выполняемым врачами-акушерами-гинекологами, хотя эти пациентки входят в группу низкого риска развития РШМ, в то же время скрининг женщин с низким социально-экономическим статусом, миноритарных групп и т. п. с высоким риском развития РШМ недостаточен. По данным ряда исследований, женщины с меньшей вероятностью примут участие в программе скрининга в основном из-за ограниченного доступа к медицинским услугам, религиозных и культурных убеждений и нехватки времени из-за ряда сложных задач в повседневной жизни. Кроме того, с меньшей вероятностью подвергаются спорадическому скринингу женщины более старшего возраста, с низким уровнем образовательного ценза, одинокие женщины или женщины, живущие в одиночку (вне семьи), что, по мнению ряда экспертов, приводит к низкой рентабельности данного вида скрининга [5–7]. Знания об этих особенностях женщин с более низкой посещаемостью скрининга РШМ могут быть использованы для повышения эффективности текущей (оппортунистической) программы.

Хотя предпочтительным вариантом была бы организованная программа отбора с письменным приглашением всех имеющих на это право женщин, рутинное оппортунистическое тестирование может служить важным дополнением к программе систематического скрининга, охватывая женщин с низкой или умеренной приверженностью к обследованию, которое у них в противном случае может быть проведено с задержкой или не проведено вообще [7, 8].

В список стран с успешными общенациональными программами борьбы с РШМ и близкими результатами входят Австралия, скандинавские страны, Шотландия и ряд других западно-европейских стран, США, Канада, где внедрение четко регламентированного скрининга позволило снизить показатели летальности от этого заболевания за счет увеличения частоты выявления РШМ на преинвазивных и ранних стадиях, снижения числа случаев инвазивного рака и повышения коэффициента выживаемости [9–11].

В ряде европейских стран (Австрия, Бельгия, Люксембург, Швейцария и др.), государствах третьего мира в основном применяется оппортунистический скрининг за исключением нескольких изолированных, локально организованных скрининговых программ [12, 13].

В основу цервикального скрининга в большинстве стран мира сегодня положено цитологическое исследование,

которое при помощи ПАП-теста впервые стало проводиться в 1949 г. в канадской провинции Британская Колумбия [14].

В последние годы во многих странах в программы цервикального скрининга включают тест на выявление ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска (HR-ВПЧ), который демонстрирует лучшие результаты в выявлении поражения шеечного эпителия по сравнению с цитологическим исследованием. Основанием для проведения ДНК-тестирования на ВПЧ при скрининге РШМ явилась общепризнанная выраженная причинно-следственная связь между HR-ВПЧ и РШМ, а также предраковыми поражениями шейки матки.

В СССР в 60-х годах прошлого века впервые была предложена национальная программа профилактических осмотров с цитологическим исследованием цервикальных мазков, апробированная при массовых скрининговых гинекологических обследованиях жителей Ленинградской области. В это же время в г. Калинин была создана первая цитологическая лаборатория, опыт работы которой обеспечил к концу 80-х годов создание по всей стране сети из более чем 300 подобных учреждений. В 1976 г. цитологический скрининг был впервые включен в систему ежегодных профилактических осмотров женского населения и охватывал значительную часть работниц (приказ Минздрава СССР от 30.12.1976 № 1253 «О мерах по улучшению цитологической диагностики злокачественных новообразований»), что позволило в результате успешной разработки и внедрения программы профилактической медицины снизить заболеваемость РШМ на 53,1 % в течение 25 лет (1965–1989 гг.) [15]. Однако в конце 1980-х после распада СССР эта программа прекратила свое существование, а система организованной профилактики опухолей оказалась утраченной.

На смену организованному скринингу пришла оппортунистическая его форма, работа по которой в РФ преимущественно выполняется в государственных и частных учреждениях здравоохранения, оказывающих поликлиническую помощь [16]. При этом сохраняется низкой доля вовлечения женского населения в скрининг (не более 30–35 %) [15, 17]. Такая недостаточная эффективность цервикального обследования обусловлена отсутствием национальной программы профилактики и контроля РШМ: в настоящий момент скрининг никем целенаправленно не планируется и не координируется.

На сегодняшний день в нашей стране существуют одновременно 3 документа, регламентирующие лишь общие положения оппортунистического цитологического скрининга. Это приказы Минздрава России от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология», от 31.12.2020 № 1420н «Об утверждении перечня вредных и/или опасных производственных

факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные медицинские осмотры при поступлении на работу и периодические медицинские осмотры» и от 27.04.2021 № 404н «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения», определяющие возрастную ценз, а также объем и кратность обследования.

Элементы отечественной программы профилактики РШМ изложены в клинических рекомендациях «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки» (2020 г.).

Для снижения уровня заболеваемости РШМ и смертности от этого заболевания в России весьма актуальны разработка и внедрение в практику отечественного здравоохранения программы популяционного скрининга РШМ с интеграцией в нее опыта проведения оппортунистического скрининга.

Цель исследования – оценить возможности проведения вторичной профилактики РШМ в условиях оппортунистического цервикального скрининга на ранней стадии диагностики ЗНО шейки матки.

Материалы и методы

В наше исследование вошло 5618 женщин, обратившихся в клинику «ВитроКлиник» ООО «ВИТРОМЕД» (Москва) за период с 2015 по 2021 г. Средний возраст обследованных пациенток составлял $34,1 \pm 3,6$ года.

Оппортунистический скрининг проводился в объеме ко-тестирования (сочетания качественного определения ДНК HR-ВПЧ в соскобе эпителиальных клеток шейки матки методом ПЦР с помощью мультиплекс-ПЦР-теста Abbot Real-Time High Risk HPV и цитологического исследования цервикальных мазков методами традиционного ПАП-мазка или жидкостной цитологии). Выявляемый при скрининге HR-ВПЧ был представлен линейкой для детекции 14 генотипов (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68).

Вирусная нагрузка ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 и 68-го типов определялась методом двойного гибридного захвата (Hybrid Capture 2) – ВПЧ Digene-тест.

Иммуноцитохимическим (ИЦХ) методом в скарификатах выявлялась экспрессия онкомаркера p16INK4a (p16) или двойная экспрессия онкомаркеров p16/Ki-67.

Расширенную видеокольпоскопию проводили на аппарате SLV 101 Biomedicos Technos.

Для окончательной верификации диагноза и определения оптимальной тактики дальнейшего ведения пациенток им осуществлялась эксцизионная петлевая широкополосная радиоволновая биопсия шейки матки на аппарате «ФОТЕК EA141 М» с последующим морфологическим изучением операционного биоптата.

Обработка данных выполнялась с использованием программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc.) и SPSS Statistics (Predictive Solutions), а также пакета статистических программ, интегрированных в Microsoft Excel 2019.

Результаты и обсуждение

Проблема привлечения женского населения РФ к профилактическим медицинским осмотрам на данный момент является наиболее острой. Столь же актуальным остается выбор методов цервикального обследования на основе оппортунистического скрининга, предлагаемых пациенткам в различных лечебных учреждениях.

Для ВПЧ-тестирования по сравнению с цитологическими исследованиями характерны более низкая специфичность, поскольку оно не позволяет разграничивать персистирующую и транзиторную инфекции, и более высокая чувствительность. Именно ограниченная чувствительность скрининга на основе только цитологического исследования обусловила использование нами комплексного анализа (ко-тестирования) при проведении оппортунистического цервикального скрининга, основанного на HR-ВПЧ-детекции и цитологическом исследовании.

Частота инфицирования пациенток по результатам качественного тестирования (14 типов HR-ВПЧ) в нашей работе составила 6,3 %, что было несколько ниже среднемировых показателей (9–12 %) и связано с особенностями обследуемой когорты: часть женщин, посетивших клинику, ранее проводили обследование и лечение по месту жительства.

Тест Abbot Real-Time High Risk HPV, клинические характеристики которого при валидации (высокие чувствительность, специфичность и воспроизводимость, а также отсутствие кросс-реактивности с ВПЧ низкого онкогенного риска) удовлетворяют критериям С. J. Meijer (2009), предъявляемым к ВПЧ-тестам для первичного цервикального скрининга [18, 19], позволял нам одновременно выявлять ВПЧ 16-го и 18-го типов, а также группу из 12 других генотипов HR-ВПЧ.

Цитологическое исследование в 65,5 % случаев выполнялось методом традиционного ПАП-мазка, в 34,5 % – методом жидкостной цитологии, использование которого уменьшает долю неадекватных мазков и ощутимо повышает достоверность диагностики. Кроме того, материал жидкостной цитологии, полученный при заборе, мы могли использовать в целях дальнейшей диагностики без повторного вызова пациентки.

Результаты изучения клеточного материала шейки матки, полученного от 5618 пациенток, продемонстрировали следующее: нормальная цитологическая картина (negative for intraepithelial lesion or malignancy, NILM) выявлена у 5125 женщин (91,2 %), мазки с атипичными клетками плоского эпителия неясного

значения (atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-US) — у 191 (3,4 %), плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени злокачественности (low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL) — у 242 (4,3 %), плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени злокачественности (high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL) — у 59 (1,1 %) обследованных женщин, также включая 1 случай впервые выявленного плоскоклеточного РШМ.

В группе пациенток, участвовавших в скрининге, с положительным HR-ВПЧ ($n = 355$; 6,3 %) цитологический триаж (сортировка) дал несколько иную структуру результатов: NILM — у 228 женщин (64,4 %), ASC-US — у 21 (5,9 %), LSIL — у 47 (13,3 %), HSIL — у 58 (16,4 %), РШМ — у 1 (0,3 %) пациентки, уменьшив, таким образом, число женщин, которым по результатам ко-тестирования потребовался дальнейший более широкий диагностический поиск.

У 76 пациенток с сочетанием HR-ВПЧ и патологической цитологической картины изучена вирусная нагрузка методом Digene-теста, базирующегося на гибридизации участков ДНК HR-ВПЧ с мечеными РНК-зондами, что дало нам возможность в 36,4 % случаев определить присутствие 13 типов HR-ВПЧ в концентрации, имеющей клиническое значение. Это позволило выявить у части пациенток возможную значительную опасность прогрессирования цервикальной интраэпителиальной неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) до инвазивной формы заболевания, а также выбрать тактику ведения и дальнейшего контроля эффективности лечения. Отрицательный результат теста также имел для скрининга высокое прогностическое значение и позволял нам практически исключить наличие HSIL.

Еще одним из методов, который повышает точность диагнозов цервикального скрининга, является ИЦХ-исследование, отражающее данные о пролиферативном потенциале эпителия шейки матки и представляющее собой комбинацию морфологической и иммуноферментной методик. Основным биомаркером, применяемым в скрининге цервикальных опухолей, является p16INK4a (p16) [20, 21]. 69 пациенткам со значимой (positive) вирусной нагрузкой нами осуществлено определение уровня онкобелка p16. В 11 (15,9 %) случаях обнаружена его гиперэкспрессия, говорившая об инициации канцерогенеза в шейке матки и большой вероятности наличия HSIL, что потребовало направить этих пациенток на кольпоскопическое исследование с последующей биопсией шейки матки. Соответственно, p16-отрицательным женщинам было необходимо лишь продолжить мониторинг. Однако применение только p16 ограничивает обследование шейки матки, так как повышенная иммунореактивность маркера p16 может также выявляться в клетках цервикального эпителия, не измененных ВПЧ.

В последнее время большое диагностическое значение приобрело не только изолированное определение p16, но и одновременное обнаружение белков p16 и Ki-67. Поскольку в физиологических условиях суперэкспрессия гена опухолевого супрессора p16 и иммунореактивность маркера пролиферации Ki-67 — взаимоисключающие события, их одновременное определение в одних и тех же клетках цервикального эпителия позволяет выявить отклонение в регуляции клеточного цикла, опосредованное инфекцией HR-ВПЧ, и достоверно оценивать потенциал высокодифференцированных поражений цервикального эпителия независимо от полученных результатов морфологического исследования.

Совместное выполнение цитологического и ИЦХ исследований методом двойного окрашивания p16/Ki-67 (коричневой цитоплазмой (p16) и красным ядром (Ki-67)) улучшает чувствительность и специфичность тестирования, позволяет уточнить результаты скрининга, выявляя персистирующую ВПЧ-инфекцию до возникновения морфологических изменений, уменьшить число обращений за кольпоскопией и избежать чрезмерной диагностики и избыточного лечения [20–24].

Изучение двойной экспрессии p16/Ki-67 позволило Управлению США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) включить данный метод исследования в качестве теста сортировки в программу национального скрининга РШМ в США. С 2020 г. с целью триажа и оценки степени тяжести поражения клеток цервикального эпителия нами дополнительно к ВПЧ-тестированию также проводится ИЦХ-анализ для определения активности пролиферативной экспрессии онкобелков p16/Ki-67. Однако широкое его применение в клинике пока ограничено высокой стоимостью самого исследования.

При макроскопических изменениях шейки матки, положительных результатах ко-тестирования с порогом ASC-US и положительном тесте на HR-ВПЧ, а также для выбора места и метода биопсии шейки матки с целью уточнения диагноза пациенткам осуществлялось расширенное кольпоскопическое обследование, применение которого ограничено в связи с возможной субъективностью интерпретации полученных данных, а также с нецелесообразностью его использования у женщин старшей возрастной группы, что связано с перемещением зоны трансформации в цервикальный канал.

Исследование было произведено 106 женщинам. Аномальная кольпоскопическая картина, выявленная у 52 (49,1 %) пациенток в изучаемой группе с положительным тестом на HR-ВПЧ, служила причиной проведения процедуры петлевой эксцизионной биопсии шейки матки полукруглой петлей с захватом небольшой

части цервикального канала (large loop excision of the transformation zone, LLETZ) в 51 случае. При патоморфологическом изучении операционного материала у 13 (25,5 %) женщин обнаружен койлоцитоз, у 16 (31,4 %) – CIN различной степени (в т.ч. у 12 (23,9 %) – CIN I, у 2 (3,9 %) – CIN II, у 2 (3,9 %) – CIN III), у 1 (2,0 %) – карцинома *in situ* и у 1 (2,0 %) – плоскоклеточная карцинома. Кроме того, в 4 (7,8 %) биоптатах шейки матки выявлена лейкоплакия без клеточной атипии и в 3 (5,6 %) – цервикальная эктопия. Также следует отметить, что в 15 образцах цервикальной ткани найдены признаки хронического воспаления в виде монопоражения и в 8 образцах – признаки хронического воспаления в сочетании с одним из вышеперечисленных изменений.

Заключение

Анализ результатов проведенного оппортунистического скрининга в рамках ко-тестирования с использованием в качестве первичной сортировки ци-

тологического метода и исследования на HR-ВПЧ, определяющего необходимость направления женщины на дальнейшее дополнительное обследование с использованием появившихся в последние десятилетия молекулярно-генетических предикторов, улучшает возможности триажа и способствует совершенствованию уровня диагностических и лечебных мероприятий. Включение методов такого количественного анализа в качестве дополнения к имеющейся морфологической оценке позволяет более результативно решать задачу выявления предраковых поражений шейки матки.

Полученные нами данные продемонстрировали целесообразность изменения стратегии тестирования путем интегрирования методик, разработанных в последние десятилетия на основе современных представлений о канцерогенезе, факторах риска, способах диагностики и лечения заболеваний шейки матки, ассоциированных с HR-ВПЧ, и апробированных в рамках оппортунистического скрининга, в общенациональную программу популяционного скрининга РШМ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global Strategy to Accelerate the Elimination of Cervical Cancer As A Public Health Problem. 2020. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России), 2020. 239 с. [Situation with cancer care in Russia in 2019. Eds.: Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia, 2020. 239 p. (In Russ.)].
3. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России), 2020. 252 с. [Malignant tumors in Russia in 2019 (incidence and mortality). Eds.: Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia, 2019. 252 p. (In Russ.)].
4. WHO Guideline for Screening and Treatment of Cervical Pre-Cancer Lesions for Cervical Cancer Prevention. 2nd edn. 6 July 2021.
5. Hariprasad R., Sodhani P., Gupta S. et al. Opportunistic cervical cancer screening of women visitors at a trade fair in India. *Indian J Med Res* 2017;145(1):144–6. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_1570_15.
6. Dsouza J.P., Van Den Broecke S., Pattanshetty S., Dhooe W. Exploring the barriers to cervical cancer screening through the lens of implementers and beneficiaries of the national screening program: a multi-contextual study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2020;21(8):2209–15. DOI: 10.31557/APJCP.2020.21.8.2209.
7. Caleia A.I., Pires C., Pereira J.F. et al. Self-sampling as a plausible alternative to screen cervical cancer precursor lesions in a population with low adherence to screening: a systematic review. *Acta Cytol* 2020;64(4):332–43. DOI: 10.1159/000505121.
8. Tranberg M., Larsen M.B., Mikkelsen E.M. et al. Impact of opportunistic testing in a systematic cervical cancer screening program: a nationwide registry study. *BMC Public Health* 2015;15:681. DOI: 10.1186/s12889-015-2039-0. Erratum in: *BMC Public Health* 2015;15:893.
9. Landy R., Mathews C., Robertson M. et al. A state-wide population-based evaluation of cervical cancers arising during opportunistic screening in the United States. *Gynecol Oncol* 2020;159(2):344–53. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.08.033. Erratum in: *Gynecol Oncol* 2021;161(3):913.
10. Chow S., Bale S., Sky F. et al. the Wequedong Lodge Cancer Screening Program: implementation of an opportunistic cancer screening pilot program for residents of rural and remote Indigenous communities in Northwestern Ontario, Canada. *Rural Remote Health* 2020;20(1):5576. DOI: 10.22605/RRH5576.
11. Parajuli J., Horey D., Avgoulas M.I. Best practice models recommended by Bhutanese refugee women for cervical and breast cancer screening in Australia: a qualitative study. *Health Promot J Austr* 2020;31(3):381–90. DOI: 10.1002/hpja.315.
12. Sroczynski G., Esteban E., Widschwendter A. et al. Reducing overtreatment associated with overdiagnosis in cervical cancer screening – a model-based benefit-harm analysis for Austria. *Int J Cancer* 2020;147(4):1131–42. DOI: 10.1002/ijc.32849.
13. De Prez V., Jolidon V., Willems B. et al. Cervical cancer (over)screening in Belgium and Switzerland: trends and social inequalities. *Eur J Public Health* 2020;30(3):410–5. DOI: 10.1093/eurpub/ckaa041.
14. Рак шейки матки. Под ред. И.В. Берлева, А.Ф. Урманчевой. СПб.: Эко-Вектор, 2018. 437 с. [Cervical cancer. Ed. by I.V. Berleva, A.F. Urmanceeva. Saint Petersburg: Eco-Vector, 2018. 437 p. (In Russ.)].
15. Новик В.И. Дискуссионные вопросы цитологического скрининга рака шейки матки (обзор литературы). *Опухоли женской репродуктивной системы* 2020;16(2):63–71. [Novik V.I.

- Debatable issues of cytological screening of cervical cancer (literature review). *Opuholi zhenskoy reproduktivnoj sistemy = Tumors of the female reproductive system* 2020;16(2):63–71. (In Russ.]. DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-2-63-71.
16. Хабаров С.В. Опортунистический скрининг заболеваний шейки матки в условиях амбулаторного акушерско-гинекологического приема. *Акушерство и гинекология* 2019;4(приложение):91, 92. [Khabarov S.V. Opportunistic screening of cervical diseases in the conditions of outpatient obstetric and gynecological admission. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology* 2019;4(Suppl):91, 92. (In Russ.].
 17. Шабалова И.П., Ледина А.В., Созаева Л.Г. и др. Рак шейки матки в XXI веке: гинеколог, клинический цитолог, специалист по молекулярным исследованиям. *Новости клинической цитологии России* 2018;22(3–4):31–6. [Shabalova I.P., Ledina A.V., Sozaeva L.G. et al. Cervical cancer in the XXI century: gynecologist, clinical cytologist, specialist in molecular research. *Novosti klinicheskoy citologii Rossii = News of Clinical Cytology in Russia* 2018;22(3–4):31–6. (In Russ.].
 18. Arbyn M., Simon M., Peeters E. et al. 2020 list of human papillomavirus assays suitable for primary cervical cancer screening. *Clin Microbiol Infect* 2021;27(8):1083–95. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.04.031.
 19. Meijer C.J., Berkhof J., Castle Ph.E. et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer* 2009;124(3):516–20. DOI: 10.1002/ijc.24010.
 20. Wentzensen N., Clarke M.A., Bremer R. et al. Clinical evaluation of human papillomavirus screening with p16/Ki-67 dual stain triage in a large organized cervical cancer screening program. *JAMA Intern Med* 2019;179(7):881–8. DOI: 10.1001/jamainternmed.2019.0306.
 - Erratum in: *JAMA Intern Med* 2019;179(7):1007.
 21. Giorgi Rossi P., Carozzi F., Ronco G. et al. p16/Ki-67 and E6/E7 mRNA accuracy and prognostic value in triaging HPV DNA-positive women. *J Natl Cancer Inst* 2021;113(3):292–300. DOI: 10.1093/jnci/djaa105. Erratum in: *J Natl Cancer Inst* 2022;114(2):324. PMID: 32745170; PMCID: PMC7936054.
 22. Han Q., Guo H., Geng L., Wang Y. p16/Ki-67 dual-stained cytology used for triage in cervical cancer opportunistic screening. *Chin J Cancer Res* 2020;32(2):208–17. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2020.02.08.
 23. Zhang R., Ge X., You K. et al. p16/Ki-67 dual staining improves the detection specificity of high-grade cervical lesions. *J Obstet Gynaecol Res* 2018;44(11):2077–84. DOI: 10.1111/jog.13760.
 24. Yu L., Fei L., Liu X. et al. Application of p16/Ki-67 dual-staining cytology in cervical cancers. *J Cancer* 2019;10(12):2654–60. DOI: 10.7150/jca.32743.

ORCID автора / ORCID of authorС.В. Хабаров / S.V. Khabarov: <https://orcid.org/0000-0003-1337-0150>**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.**Financing.** The work was performed without external funding.**Соблюдение прав пациентов.** Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет». Пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.**Compliance with patient rights.** The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Tula State University. The patients signed an informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 11.10.2021. Принята к публикации: 11.04.2022.

Article submitted: 11.10.2021. Accepted for publication: 11.04.2022.