



Инновационные возможности кольпоскопии в диагностике предраковых заболеваний шейки матки у женщин репродуктивного возраста

**Зароченцева Н.В.^{1, 2},
Джиджихия Л.К.¹**

¹ ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

² ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

DySIS-кольпоскопия – один из чувствительных методов выявления предраковых поражений. Он способствует улучшению выбора зон для взятия биопсии шейки матки, минимизируя субъективность метода, что позволяет повысить возможности диагностики рака шейки матки, уменьшив количество пропущенных поражений и диагностических ошибок. В статье перечислены основные показания для проведения кольпоскопии, представлены результаты клинических исследований по DySIS-кольпоскопии; опубликовано подробное описание исследования, в ходе которого было проведено комплексное обследование 120 женщин, которые были направлены на кольпоскопию в Областной центр по патологии шейки матки с заболеваниями шейки матки в репродуктивном возрасте – от 21 до 37 лет. Дополнительно в статье представлено описание двух клинических случаев.

Ключевые слова:

рак шейки матки, стандартная кольпоскопия, DySIS-кольпоскопия, папилломавирусная инфекция, цервикальные интраэпителиальные неоплазии, вакцинация

Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2018. № 1. С. 77–89.

Статья поступила в редакцию: 15.12.2017. Принята в печать: 27.12.2017.

Innovative possibilities of colposcopy in the diagnosis of precancerous diseases of the cervix in women of reproductive age

*Zarochentseva N.V.^{1, 2},
Dzhidzhikhiya L.K.¹*

¹ Moscow Regional Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology

² Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky

DySIS colposcopy is one of the most sensitive methods in premalignant lesions diagnosis. It helps to improve cervical biopsy zones selection, minimizing degree of subjectivity of the method, which allows to increase cervical cancer diagnosis possibilities, reducing the number of missed lesions and diagnostic pitfalls.

In the article main indications for colposcopy conduction are listed, and the clinical studies results on DySIS-colposcopy are represented. Also, study detailed description was published, during which complete physical examination of 120 women of reproductive age (21–37 years) was conducted.

In addition, in the article two clinical cases are described.

Keywords:

cervical cancer, standard colposcopy, DySIS-colposcopy, papilloma viral infection, cervical intraepithelial neoplasia, vaccination

Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training. 2018; (1): 77–89.

Received: 15.12.2017. Accepted: 27.12.2017.

Рак шейки матки (РШМ) сегодня занимает 4-е место среди наиболее распространенных форм рака, 2-е место среди злокачественных опухолей женских репродуктивных органов, уступая лишь раку молочной железы, и 1-е место по сокращению лет жизни женщины [1, 34].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире РШМ диагностируется у 530 тыс. женщин, что составляет 5% среди всех локализаций, 8,5 млн случаев CIN II–III, 22,8 млн CIN I. Около 266 тыс. женщин каждый год погибает от РШМ (данные GLOBOCAN, 2008), и с каждым годом число заболевших РШМ растет. К 2020 г. прогнозируется появление более 1 млн новых случаев РШМ [2, 27, 28].

Для здравоохранения РФ РШМ также является существенной проблемой. В 2015 г. РШМ выявлен у 15 949 женщин, в том числе у 37,4% активно [3]. Прослеживается выраженная тенденция к омоложению РШМ в мире и в РФ. Как правило, это женщины 29–34 лет, которые погибают в мире, по данным GLOBOCAN, каждые 2 мин [28].

Основные задачи акушера-гинеколога при обследовании шейки матки: не пропустить РШМ при первичном осмотре пациентки, выявить группу риска по возникновению данного заболевания, не допустить возникновение РШМ у пациентов, наблюдаемых по поводу аномальных кольпоскопических или цитологических изменений. Наблюдение, диагностика и лечение патологии шейки матки – это прерогатива врачей амбулаторно-поликлинической практики и женских консультаций.

Следует помнить, что развитие РШМ не является молниеносным процессом, который занимает около 10–15 лет. У специалистов есть возможность предотвратить увеличение роста заболеваемости на стадии предрака шейки матки за счет своевременного раннего выявления (цитологический скрининг и ВПЧ-тестирование при возможности, кольпоскопия, биопсия) и адекватного лечения предраковых заболеваний шейки матки. Однако пока ситуация далека от оптимистических прогнозов. Ретроспективные обзоры свидетельствуют о том, что примерно $\frac{2}{3}$ пропущенных раковых заболеваний вызваны кольпоскопической ошибкой и $\frac{1}{3}$ – ограничениями возможности диагностической техники [32, 33].

В течение многих десятилетий одним из ведущих методов диагностики патологии шейки матки, в том числе ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки, является кольпоскопия с 3% уксусной кислотой или стандартная кольпоскопия (СК) [4, 5].

Согласно Приказу МЗ РФ от 01.11.2012 № 572н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология”» обследование женщин с гинекологическими заболеваниями в амбулаторных условиях обязательно включает кольпоскопию [6].

Согласно международным рекомендациям, кольпоскопию проводят по четким и оправданным показаниям:

Согласно The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) (2009) [7], кольпоскопия рекомендована женщинам:

- 25–49 лет каждые 3–5 лет при нормальной кольпоскопической картине;
- до 25 лет в случае раннего коитархе, большого количества половых партнеров, патологических результатов скрининга или CIN в анамнезе, при ВИЧ-инфицировании;
- после 50 лет не показана, скрининг – онкоцитология + ВПЧ-тестирование каждые 5 лет;
- ВИЧ-инфицированным пациенткам – ежегодно;
- после вмешательства на шейке матки – через 12 мес после вмешательства;
- в период беременности – в качестве скрининга.

Согласно рекомендациям ВОЗ (2014), кольпоскопия рекомендована всем ВПЧ-позитивным пациенткам [8].

Согласно The American Cancer Society Oncology (ASCO) (2017), кольпоскопия рекомендована для выбора лечения всех ВПЧ-позитивных пациенток [9].

Основные показания для проведения кольпоскопии:

- Пограничные ядерные аномалии (атипичные клетки плоского эпителия неопределенного значения – ASCUS) в 3 исследованиях или единичные случаи ASCUS и положительный тест на вирус папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска (ВКР).
- Умеренный дискариоз (плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени – LSIL) и положительный тест на ВПЧ ВКР.
- Умеренный или выраженный дискариоз (HSIL высокой степени).
- Железистая патология, независимо от степени выраженности.
- Любая степень цитологической патологии или положительный тест на ВПЧ ВКР у женщин, которые ранее проходили лечение от дисплазии шейки матки (CIN).
- Повторный неудовлетворительный результат цитологического исследования шейки матки.
- Посткоитальные кровотечения у женщин старше 40 лет при подозрении на малигнизацию.

Тем не менее кольпоскопия обладает умеренной чувствительностью и является субъективным методом, который должен применяться квалифицированным персоналом [10–12]. Несмотря на усилия по повышению точности кольпоскопии, ее чувствительность не превышает 70% [13],

а окончательный гистологический диагноз зависит от опыта и способности кольпоскописта выбрать правильные участки для взятия биопсийного материала [14–16].

Информативность диагностической цепи сдерживается низкой чувствительностью кольпоскопии и невысоким уровнем заключений одного или нескольких исследователей. Данные метаанализа статей по эффективности кольпоскопических исследований показывают, что для нормальных кольпоскопических картин эта цифра составляет 96%, для аномальных – 48%; при поражениях низкой степени тяжести (LSIL) – 69%, высокой степени тяжести (HSIL) – 82% [17–19]. Показатель позитивного прогноза кольпоскопии в диагностике LSIL составляет 78%, в диагностике HSIL – >91%. Чувствительность обычной методики кольпоскопии для LSIL – 51%, для HSIL – 63% [17, 18] и 55% [19]. В исследовании R. Pretorius и соавт. [16] было показано, что 37% HSIL поражений могут быть получены при случайной биопсии из разных квадрантов шейки матки без кольпоскопических признаков аномалий.

Учитывая, что кольпоскопия является субъективным методом, имеет низкую чувствительность (55–65%) и специфичность (70–90%) и составляет 52% от ошибок скрининга, в том числе пропущенных повреждений, без надобности повторных испытаний и диагностических ошибок, необходимо совершенствовать сами кольпоскопы и методики проведения исследования [20–22].

С 2012 г. несколько европейских стран, в том числе Великобритания и Нидерланды [20–22], обновили свои рекомендации по программам по скринингу шейки матки и включили руководство по внедрению цифровых кольпоскопов с динамическим спектральным картированием (DySIS-кольпоскопия).

DySIS-кольпоскопия позволяет стандартизировать обследование, улучшить качество диагностики и специфичность метода для выявления предраков тяжелой степени, благодаря тому, что производит независимое от исследователя количественное измерение и отображение эффектов уксусной кислоты.

В 1995 г. Костас Балас [25] опубликовал первые результаты клинического исследования нового кольпоскопа, в основе которого лежит применение динамического спектрального анализатора (DSI) и динамической спектральной системы отображения (DySIS). В основе разработки лежит независимое количественное измерение и отображение динамических характеристик рассеянного света от эпителия, обработанного уксусной кислотой. Это гарантирует значительное улучшение диагностики различия между цервикальной интраэпителиальной неоплазией высокой степени и поражений с низкой степенью или отсутствием злокачественности. Замена или совмещение стандартной кольпоскопии и кольпоскопии с динамической системой спектральных отображений может значительно повысить диагностический уровень программы профилактики цервикального рака, снизив количество пропущенных поражений и диагностических ошибок [20].

Динамическая спектральная система визуализации (DySIS™, созданная в DySIS Medical Ltd, Ливингстон, Великобритания) – это новая система для проведения кольпоскопических исследований, которая продемонстрировала

повышение чувствительности процедуры при выявлении пациенток с тяжелыми поражениями шейки матки типа HSIL/CIN 2+ и более точное определение участков шейки матки для проведения биопсии [20, 26].

Это цифровой кольпоскоп, который позволяет врачам выполнять СК, а также измерять динамическое изменения цвета, имеющего место на шейке матки после применения уксусной кислоты. В ходе исследования встроенная программа оценивает динамические изменения цвета в стандартизированной форме, а затем вычисляет и отображает карту динамической спектральной визуализации (DSI) с цветовой кодировкой, которая соответствует интенсивности и изменению во времени под воздействием уксусной кислоты. Карта DSI представляет собой локализацию участков воздействия уксусной кислоты, а также отражает прогноз тяжести поражения шейки матки, определяя участки для взятия биопсийных материалов [17].

DySIS-кольпоскопия соответствует основным требованиям Директив ЕС (2010), одобрена Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) (K092433) в 2011 г., Национальным институтом здоровья и клинического совершенствования Великобритании (NICE) в 2010 г. [23, 24]. С 2011 г. DySIS-кольпоскопия применяется уже более чем в 29 странах (Израиль, Грузия, Турция, Казахстан, ОАЭ, Испания, Голландия, Чехия, Румыния, Болгария, Франция, Италия, Бельгия, США и др.).

Основные результаты проведенных клинических исследований, доказывающих высокую эффективность DySIS-кольпоскопии, представлены в табл. 1.

В настоящее время, по данным большинства гайдлайнов, определены международные рекомендации по проведению DySIS-кольпоскопии [21–23]:

- DySIS-кольпоскопия позволяет выявить минимальные по размеру предраковые изменения на шейке матки, исключает субъективность расширенной кольпоскопии за счет стандартизации процесса кольпоскопического обследования, повышая уровень раннего обнаружения тяжелых поражений шейки матки [21];
- DySIS-кольпоскопия имеет более высокую чувствительность, чем обычная кольпоскопия: с ее помощью можно обнаружить высокодифференцированные патологические изменения с чувствительностью 88% по сравнению 55% при стандартной кольпоскопии [22];
- DySIS-кольпоскопия – клинически и экономически более эффективный метод обследования женщин с предраковыми заболеваниями по сравнению со стандартной кольпоскопией [23].

Материал и методы

С целью улучшения диагностики предраковых заболеваний шейки матки было проведено комплексное обследование 120 женщин, которые были направлены на кольпоскопию в Областной центр по патологии шейки матки с заболеваниями шейки матки. Пациентки соответствовали критериям включения в группу: ВПЧ-позитивные, с аномаль-

Таблица 1. Результаты клинических исследований по DySIS-кольпоскопии

Исследование	Подход	Результаты		Справочный материал
Лондон/Афины (3-центровое исследование)	Исследование чувствительности DySIS в сравнении со стандартной кольпоскопией	Стандартная кольпоскопия	49%	Soutter et al. Исследование клинического рака, 2009 г.
		Чувствительность карты DySIS	77%	
Нидерланды (3-центровое исследование)	Исследование чувствительности DySIS в сравнении со стандартной кольпоскопией	Стандартная кольпоскопия	55%	Louwers et al. BJOG, 2011 г.
		Чувствительность карты DySIS	88%	
Нидерланды (3-центровое исследование)	Ретроспективный анализ чувствительности DySIS к поражениям ВПЧ ВКР	Чувствительность карты DySIS	97%	Zaal et al. BJOG, 2012 г.
		Чувствительность карты DySIS	100%	
Нидерланды (исследование) женщин при обнаружении поражений CINII+ измерениями по цитологии	Исследование чувствительности DySIS-кольпоскопии в сравнении со стандартной кольпоскопией (СК)	Чувствительность При LSIL СК – 44% DySIS – 82%	Общая чувствительность обоих методов – 85%	Louwers et al. BJOG, 2015 г.
		При HSIL СК – 64% DySIS – 77%		

Здесь и в табл. 2–5: расшифровку аббревиатур см. в тексте.

ными кольпоскопическими картинками, патологическими результатами цитологического мазка [от ASCUS до плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой (LSIL) и высокой степени (HSIL)], направлены для проведения более детального обследования и определения дальнейшей тактики ведения.

Женщины были направлены на кольпоскопическое исследование с аномальными цитологическими мазками после неэффективно проведенного лечения по месту жительства. Согласно рекомендациям, цитологическое исследование шейки матки было проведено у всех пациенток. Тест ДНК ВПЧ проводили с помощью CLART® HPV2, который может обнаруживать и определять генотипы 35 различных типов ВПЧ с помощью мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР): 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68 генотипы были признаны генотипами ВКР.

Во время кольпоскопического исследования использовали 3% уксусную кислоту; тест Шиллера (проба с водным раствором йода) проводили в некоторых случаях, когда его считали клинически необходимым. Наряду с традиционной кольпоскопией всем пациенткам проводили DySIS-кольпоскопию по описанной выше методике. СК проводили в течение 2–3 мин, которые требуются DSI для завершения сбора и анализа изображений. За это время любые поражения шейки матки определялись и оценивались, при этом учитывалось изображение и расположение поражения.

Для классификации результатов СК в отношении слабовыраженных (аномальные результаты I степени) или выраженных патологических изменений шейки матки (аномальные результаты II степени) использовали новую международную классификацию кольпоскопических терминов (Бразилия, Рио-де-Жанейро) [29].

В конце процедуры DySIS-кольпоскопии и до окончательного принятия решения о биопсии и выборе участка биопсии отображалась и оценивалась соответствующая карта

DSI с цветовой кодировкой. Синий цвет карты DSI интерпретируется как показатель нормальной ткани, зеленый – слабовыраженных поражений и красно-желто-белые оттенки, возможно, свидетельствуют о выраженных поражениях (CIN II–III).

Перед выполнением биопсии и эксцизии шейки матки всем пациенткам в качестве профилактики воспалительных осложнений был назначен комбинированный препарат с антибактериальным, противогрибковым и противовоспалительным действием для местного применения Эльжина.

В составе 1 вагинальной таблетки входит орнидазол 500 мг, неомицин (в форме сульфата) 65 000 ЕД, преднизолон (в форме натрия фосфата) 3 мг, эконазол (в форме нитрата) 100 мг.

Орнидазол – противопаразитарное средство с противомикробным действием, эффективное в отношении *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* (*Giardia intestinalis*), а также некоторых анаэробных бактерий (*Bacteroides* spp. и *Clostridium* spp., *Fusobacterium* spp.) и анаэробных кокков (*Peptostreptococcus* spp.). Механизм его действия обусловлен угнетением синтеза и повреждением структуры ДНК возбудителей. Неомицин – антибиотик широкого спектра действия группы аминогликозидов, который активен в отношении ряда грамположительных и грамотрицательных аэробных микроорганизмов.

Устойчивость микроорганизмов к неомицину развивается медленно и в небольшой степени. Он практически не всасывается через слизистые оболочки. Эконазол сочетает противогрибковое действие в отношении дерматофитов *Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton* spp., дрожжевых и дрожжеподобных грибов рода *Candida* с антибактериальным действием по отношению к грамположительным бактериям *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. Механизм действия заключается в подавлении синтеза эргостерола клеточной мембраны грибов, препарат обладает



Эльжина®

НОВОЕ СЛОВО В ЛЕЧЕНИИ ВАГИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

- ✓ Эльжина® – уникальная* комбинация активных веществ: эконазола, неомицина, орнидазола и преднизолона
- ✓ Эльжина® – препарат для местного применения в гинекологии с антибактериальным, противогрибковым и противовоспалительным действием
- ✓ Эльжина® – вагинальные таблетки для лечения бактериальных вагинитов, вульвовагинитов, вызванных грибами рода *Candida*, и вагинитов, вызванных смешанной инфекцией



Производитель: АО «ВЕРТЕКС», 199106, Россия, Санкт-Петербург, В.О., 24-я линия, д. 27А.
Горячая линия: 8-800-2000-305 (звонок по России бесплатный).
Информация о рецептурном лекарственном препарате для специалистов здравоохранения.

*По данным ГРЛС, является единственным зарегистрированным лекарственным средством с комбинацией неомицин + орнидазол + эконазол + преднизолон.

фунгицидным и бактерицидным действием. Преднизолон – дегидрированный аналог гидрокортизона, оказывает противовоспалительное, противоаллергическое и противозудное действие. Способствует быстрому уменьшению зуда и жжения. Показания к применению: бактериальный вагинит, вызванный банальной пиогенной флорой, вульвовагинальные микозы, вызванные грибами рода *Candida*, вагиниты, вызванные смешанной инфекцией.

Способы применения: интравагинально, по 1 вагинальной таблетке ежедневно, перед сном. Вагинальную таблетку вводили глубоко во влагалище в положении лежа на спине, после гигиенической обработки наружных половых органов. Перед введением во влагалище таблетку держали в холодной кипяченой воде в течение 20–30 с. После введения таблетки пациентки лежали 10–15 мин. Средняя продолжительность курса терапии перед биопсией или петлевой эксцизии составила 6 дней.

При использовании препарата существуют противопоказания, которые следует учитывать: гиперчувствительность к орнидазолу, эконазолу и другим производным имидазола/нитроимидазола, неомицину и другим аминогликозидам, преднизолону, а также к любому другому компоненту, входящему в состав препарата; органические заболевания ЦНС; нарушения кроветворения; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет.

Исследования Ю.Э. Доброхотовой, И.Ю. Ильиной (2017) свидетельствуют о высокой эффективности препарата Эльжина при лечении пациенток с бактериальным вагинозом, снижении субъективных жалоб у женщин, а также снижении риска развития цервикальной неоплазии, что подтверждается кольпоскопической картиной после лечения [30].

В работе Е.В. Кузьмицкой, Т.Ю. Быковской (2017) была доказана эффективность Эльжины для лечения вагинитов и снижения риска диспластической патологии шейки матки на этапе постскрининговых мероприятий [31].

Биопсию шейки матки выполняли с помощью щипцов-кусачек или радиопетли, когда какое-либо поражение шейки матки было обнаружено либо на СК, либо при отображении зеленого, красного, желтого или белого цвета на DySIS-карте. Если СК и DSI отображали разные участки, биопсию брали из обоих мест. Эндоцервикальное выскабливание выполняли при зоне трансформации типа 3.

Расширенную эксцизию шейки матки (LEEP) проводили во всех случаях CINII+, диагностированных с помощью биопсии, у всех женщин, направленных с HSIL, при зоне трансформации типа 3 (даже при отсутствии кольпоскопических

признаков поражений), а также во всех случаях CINI, подтвержденных биопсией, результаты которой сохранялись более 2 лет.

Каждый образец ткани оценивал патологоанатом, который и предоставлял окончательный гистологический диагноз. При гистологическом заключении HSIL, полученном после биопсии шейки матки, проводили эксцизию шейки матки (LEEP).

Молодым нерожавшим женщинам при СК или на карте DySIS без аномальных кольпоскопических картин, результат PAP-теста у которых соответствовал LSIL с сроком наблюдения <12 мес, биопсию шейки матки не проводили, пациентке назначали повторное обследование в динамике.

Результаты

120 обследованных пациенток на момент начала обследования находились в репродуктивном возрасте – от 21 до 37 лет. Женщины были разделены на 3 группы:

1-я группа – 30 ВПЧ-положительных женщин, которые в течение 2 лет наблюдались в женской консультации по месту жительства или были без наблюдения и не получали лечения, с результатом PAP-теста, соответствующим ASCUS;

2-я группа – 40 ВПЧ-положительных женщин, которые наблюдались по месту жительства в течение 2 лет, прошли обследование и комплексное лечение, включая иммуномодулирующую терапию, с результатом PAP-теста, соответствующим LSIL;

3-я группа – 50 ВПЧ-положительных женщин с результатом PAP-теста, который соответствовал HSIL.

Средний возраст обследуемых пациенток в 1-й группе составил 20,8±0,6 лет, во 2-й группе – 25,5±0,7 лет, в 3-й группе – 34±0,7 лет.

При генотипировании ВПЧ определялись следующие типы вирусов: 16, 18, 31, 33, 35, 45, 56, 58. Чаще всего определялись 2 и более типов вируса – у 13 (43,3%) пациенток 1-й группы, у 20 (50,0%) пациенток 2-й группы и у 43 (86%) пациенток 3-й группы (табл. 2).

У большинства пациенток (71,6%) выявлена высокая вирусная нагрузка (>5lg), доля женщин со значимой вирусной нагрузкой (3–5lg) составила 25,8%, у остальных 2,6% пациенток вирусная нагрузка была малозначима (<3lg).

Из результатов табл. 3 видно, что при проведении стандартной кольпоскопии у обследованных женщин в основном наблюдались аномальные кольпоскопические картины.

Таблица 2. Инфицированность вирусом папилломы человека у обследованных пациенток

Инфекция, передаваемая половым путем	ASCUS (n=30)	LSIL (n=40)	HSIL (n=50)
ВПЧ 6/11	3 (10,0%)	2 (6,7%)	2 (4,0%)
ВПЧ 16/18	2 (6,7%)	6 (15,0%)	33 (66,0%)
ВПЧ 31/33	4 (23,5%)	8 (20,0%)	16 (32,0%)
ВПЧ 35	2 (11,8%)	4 (13,3%)	5 (10,0%)
ВПЧ 45	5 (16,7%)	7 (17,5%)	7 (14,0%)
ВПЧ 56	1 (5,9%)	4 (13,3%)	2 (4,0%)
ВПЧ 58	1(5,9%)	2 (6,7%)	2 (4,0%)

Таблица 3. Результаты стандартной кольпоскопии (n=120)

Группа	Нормальная кольпоскопическая картина (эктопия, зона трансформации)	Аномальная кольпоскопическая картина		
		всего	из них слабовыраженные изменения (тонкий АБЭ, нежная пунктация и мозаика)	из них выраженные изменения (плотный АБЭ, грубая пунктация и мозаика)
1-я группа ASCUS (n=30)	13 (43,3%)	17 (56,7%)	17 (100%)	0 (0)
2-я группа LSIL (n=40)	15 (37,5%)	25 (62,5%)	18 (45,0%)	7 (17,5%)
3-я группа HSIL (n=50)	0 (0)	50 (100%)	18 (36,0%)	32 (64,0%)

Таблица 4. Результаты обследования при DySIS-кольпоскопии (n=120)

Группа	Нормальная кольпоскопическая картина при DySIS-кольпоскопии	Аномальная кольпоскопическая картина при DySIS-кольпоскопии		
		хронический цервицит	слабовыраженная фокальность	выраженная фокальность
1-я группа ASCUS (n=30)	18 (60%)	6 (20,0%)	6 (20,0%)	–
2-я группа LSIL (n=40)	6 (15,0%)	34 (85,0%)	24 (60,0%)	10 (25,0%)
3-я группа HSIL (n=50)	0 (0)	50 (100%)	3 (6,0%)	47 (94,0%)

Таблица 5. Результаты гистологических исследований после биопсии шейки матки (n=105)

Группа	Гистологический диагноз				
	хронический цервицит	CIN I	CIN II	CIN II–III	C-r in situ
1-я группа ASCUS (n=15)	10 (66,7%)	5 (33,3%)	–	–	–
2-я группа LSIL (n=40)	8 (20,0%)	22 (55,0%)	10 (25%)	–	–
3-я группа HSIL (n=50)	–	–	6 (12,0%)	40 (80,0%)	4 (8,0%)



А



Б

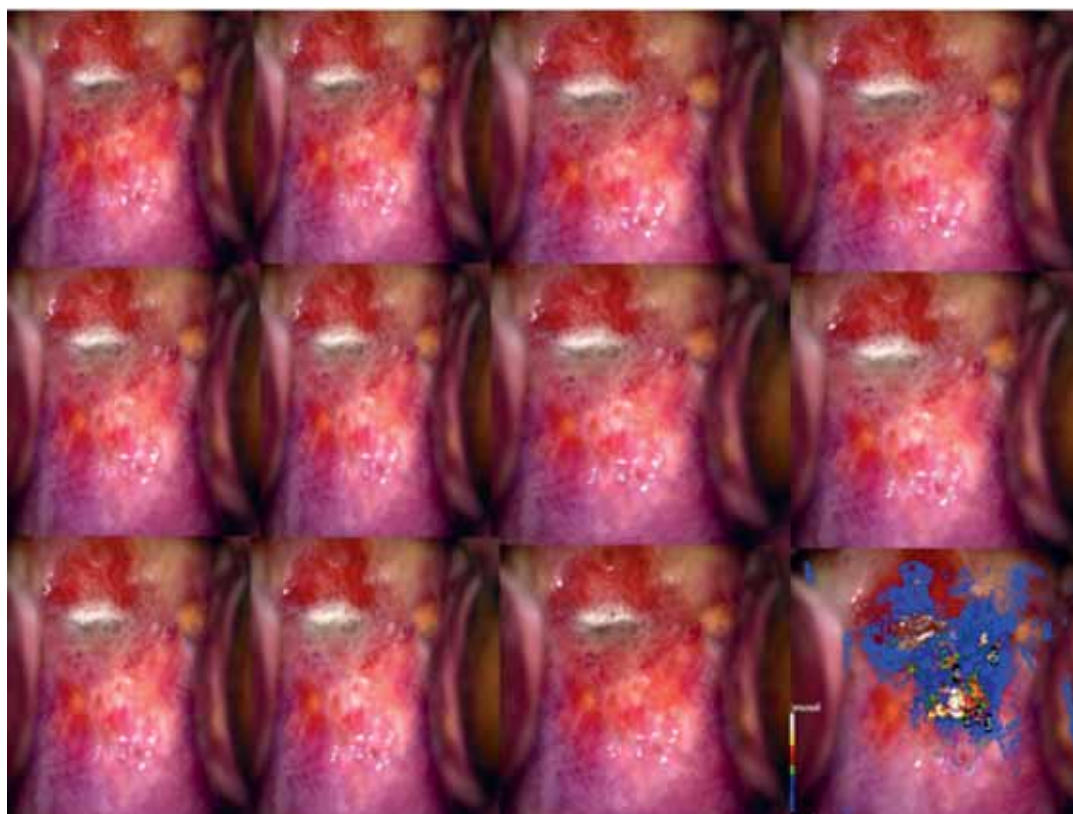
Рис. 1. Стандартная кольпоскопия (пациентка А.В., 30 лет)

По результатам кольпоскопии в 1-й группе нормальная кольпоскопическая картина определялась у 13 (43,3%) пациенток, включая эктопию шейки матки у 8 (26,6%) и зону трансформации у 5 (16,7%) женщин; аномальная кольпоскопическая картина была диагностирована у 17 (56,7%) пациенток, в том числе тонкий ацетобелый эпителий (АБЭ), нежная пунктация и мозаика – у всех 17 (100%) пациенток.

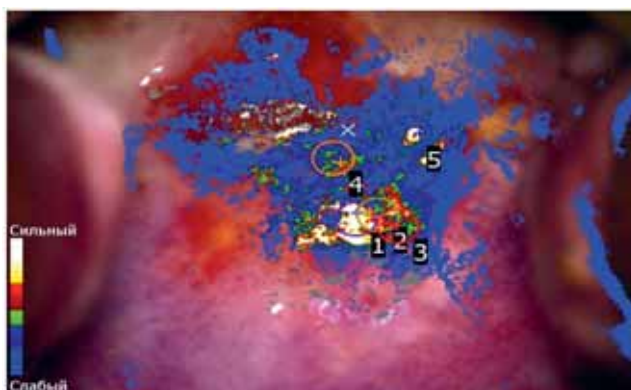
У женщин из 2-й группы с LSIL нормальная кольпоскопическая картина определялась у 15 (37,5%) пациенток, аномальная кольпоскопическая картина была диагностирована у 25 (62,5%): тонкий АБЭ, нежная пунктация и мозаика –

у 18 (45,0%) пациенток, плотный АБЭ, грубая пунктация и мозаика – у 7 (17,5%) женщин; йоднегативные зоны у всех 40 (100%) пациенток.

В 3-й группе нормальная кольпоскопическая картина не определялась ни у одной пациентки, в то время как аномальная кольпоскопическая картина была диагностирована во всех 50 (100%) случаях. Из признаков аномальной кольпоскопической картины были отмечены тонкий АБЭ, нежная пунктация и мозаика – у 18 (36,0%) пациенток, плотный АБЭ, грубая пунктация и мозаика – у 32 (64,0%) женщин; йоднегативные зоны выявлены у всех 50 (100%) пациенток.



А



Б

Рис. 2. DySIS-карта (пациентка А.В., 30 лет)

Карту DySIS удалось вычислить у всех 120 (100%) пациенток. Средний срок наблюдения составил 12 мес. Из табл. 4 следует, что нормальная кольпоскопическая картина шейки матки в 1-й группе была обнаружена у 18 (60,0%) пациенток, картина хронического цервицита – у 6 (20%) женщин, аномальная кольпоскопическая картина у 6 (20,0%) пациенток, причем только слабовыраженная фокальность.

Во 2-й группе нормальная кольпоскопическая картина зарегистрирована у 6 (15,0%) женщин, аномальная кольпоскопическая картина обнаружена у 34 (85,0%) пациенток, из них слабовыраженная фокальность у 24 (60,0%), выраженная фокальность – у 10 (25,0%) женщин.

В 3-й группе ни у одной пациентки нормальная кольпоскопическая картина не зарегистрирована, в то время как аномальная кольпоскопическая картина обнаружена

у 50 (100%) пациенток, из них слабовыраженная фокальность – у 3 (6,0%) женщин, выраженная фокальность – у 47 (94,0%) пациенток.

После получения гистологического исследования для проведения биопсии и эксцизии шейки матки во всех случаях было необходимо применять радиоволновую хирургию (аппарат Сургитрон).

Биопсия шейки матки была проведена в первую фазу менструального цикла, в соответствии заключениями стандартной кольпоскопии и DySIS-кольпоскопии, 105 пациенткам из 120 обследованных женщин, включая 15 пациенток с цитологическим результатом ASCUS, все с цитологическими результатами LSIL (40 человек) и HSIL (50 пациенток). Полученные результаты гистологического исследования представлены в табл. 5.

После получения гистологических результатов проведение дальнейшего лечения потребовалось 82 (78,0%) женщинам. Им была проведена эксцизия шейки матки (LEEP) с последующей гистологической оценкой образцов цервикобиоптатов. Все пациентки с диагнозом CIN III и *c-r in situ* были направлены на консультацию к онкогинекологу. Согласно табл. 5, у пациенток с цитологическими результатами ASCUS в 33,3% случаев выявлена CIN I; у пациенток с цитологическими результатами LSIL в 55% случаев выявлена CIN I и в 25% случаев CIN II.

Среди пациенток с цитологическими результатами HSIL в 12% случаев выявлена CIN II, в 80% случаев – CIN II–III, в 8% случаев диагностирован *c-r in situ*.

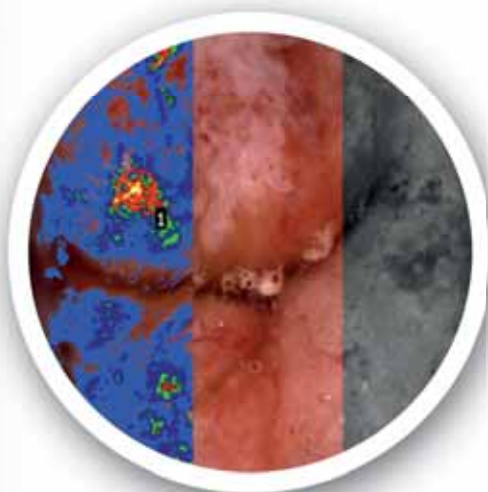
На основании проведенного гистологического исследования, полученного после проведения DySIS-кольпоскопии, было установлено:

DySIS - КОЛЬПОСКОПЫ

ИННОВАЦИОННЫЕ КОЛЬПОСКОПЫ ЭКСПЕРТНОГО УРОВНЯ
премиум класса

DySIS-кольпоскопия с динамической системой спектральной визуализации является более чувствительным методом в выявлении цервикальной патологии поражений высокой степени тяжести (HSIL) и способствует улучшению выбора зон биопсии, обеспечивает адекватный мониторинг пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями (CIN2+).

Чувствительность DySIS-кольпоскопии составляет 88%
традиционной кольпоскопии 55%



DySIS – система формирования изображения шейки матки + стандартизация

Стандартизирует процесс кольпоскопии
для снижения влияния субъективного фактора.

Дает количественную оценку ацето-отбеливанию
для выделения подозрительных зон.

Обеспечивает точный выбор участка биопсии и контроль ее взятия.

Дополняет современную практику и общий ход процедуры.

Полная кольпоскопическая электронная медицинская карта.

DySIS-кольпоскопия значительно повышает диагностический уровень программы профилактики цервикального рака за счет снижения количества пропущенных поражений и диагностических ошибок и с 2011 года применяется в 29 странах.

1. У пациенток с цитологическими результатами, соответствующими LSIL, DySIS-кольпоскопия дополнительно в 25% случаев позволила выявить тяжелые поражения типа HSIL, в дальнейшем подтвержденные гистологическими результатами.

2. У большинства женщин 2-й и 3-й групп, у которых определялись тяжелые и выраженные изменения (HSIL/CIN II–III) чувствительность DySIS-картирования при определении CIN II–III значительно выше, чем чувствительность СК (94,0% по сравнению с 64,0% соответственно, $p=0,001$). Специфичность обнаружения CIN I у женщин также выше при DySIS-картировании по сравнению со СК (60,0% по сравнению с 45,0%; $p<0,001$; см. табл. 3 и 4).

Клинический пример 1

Пациентка А.В., 30 лет. В анамнезе – 2 беременности, 1 роды, 1 аборт.

Цитология – умеренный дискариоз, LSIL. Результат ВПЧ-типирования – ВПЧ 16-го типа.

Заключение расширенной кольпоскопии – удовлетворительная кольпоскопическая картина, зона трансформации 1-го типа, тонкий АБЭ, наиболее выраженный на 6 часах. Хронический цервицит. Подозрение на CIN/LSIL (рис. 1А, Б).

Проведена DySIS-кольпоскопия:

- На DySIS-карте (рис. 2А) – первая, вторая, пятая точки (фиолетовый, желтый, синий круги) были выбраны для проведения биопсии, где были выделены белые участки – результат CIN II–III/HSIL.
- Третья и четвертая точки биопсии (красный и оранжевые круги) – многослойный плоский эпителий с койлоцитозом (рис. 2Б)
- Прицельная биопсия по DySIS-карте – CIN II–III/HSIL.
- Тактика ведения – проведена конизация шейки матки.
- Результат гистологического исследования – CIN III/HS.

Клинический пример 2

Пациентка Х.О.А., 37 лет. В анамнезе 3 беременности, 2 родов, 1 аборт. Выявлен ВПЧ 16, 18 типы. Цитология – HSIL, умеренная дисплазия плоского эпителия (CIN II).

Кольпоскопия: удовлетворительная кольпоскопическая картина. Аномальная кольпоскопическая картина (плотный АБЭ, грубая мозаика, грубая пунктация; возвышение над уровнем слизистой оболочки). Подозрение на HSIL (рис. 3А, Б).

При проведении DySIS-кольпоскопии определяется высокая фокальная активность (рис. 4А, Б).

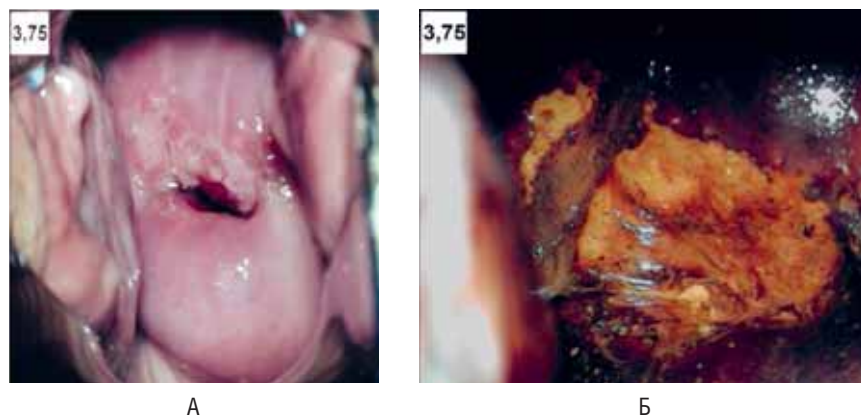


Рис. 3. Стандартная кольпоскопия (пациентка Х.О.А., 37 лет)

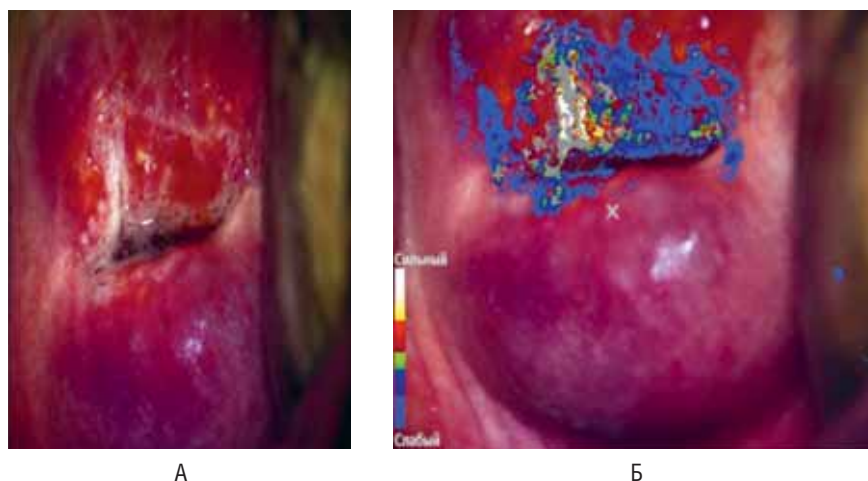


Рис. 4. DySIS-карта (пациентка Х.О.А., 37 лет)

Проведена петлевая радиоволновая эксцизия. Гистологический результат: во фрагментах шейки матки на ограниченном участке зоны трансформации в метапластическом плоском эпителии структурные особенности плоскоклеточного интраэпителиального поражения высокой степени тяжести (HSIL/CIN III) с неглубоким распространением на крипты эндоцервикса, без патологических изменений в краях эксцизии.

Выводы

С точки зрения практической значимости предложенная инновационная методика кольпоскопии с динамической

системой спектральных изображений позволяет выявлять тяжелые предраковые поражения шейки матки с высокой частотой. Применение DySIS-кольпоскопии существенно улучшает диагностику в 25% случаев интраэпителиальных поражений шейки матки высокой степени среди пациенток с цитологическим мазком LSIL.

Таким образом, DySIS-кольпоскопия является одним из чувствительных методов в выявлении предраковых поражений и способствует улучшению выбора зон для взятия биопсии шейки матки, минимизируя субъективность метода. Это позволяет повысить возможности диагностики РШМ, уменьшив количество пропущенных поражений и диагностических ошибок.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Зароченцева Нина Викторовна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; профессор кафедры акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

E-mail: ninazar11@mail.ru

Джиджихия Лела Константиновна – врач отделения планирования семьи ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

E-mail: lel3311@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. 236 с.
- Краснопольский В.В. Школа академика РАН Краснополяского В.И. Облигатные формы предрака и инвазивный рак шейки матки. 2017, 160 с.
- Bruni L., Barrionuevo-Rosas L., Albero G., Serrano B., Mena M., Gomez D. et al. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 15 December 2016. 310 p.
- Маршетта Ж., Декамп Ф. Кольпоскопия. Метод и диагностика / пер. с франц.; под общ. ред. проф. В.Н. Прилепской. 3-е изд. М.: МЕД-пресс-информ, 2014. 200 с.
- Шафи Махмуд И., Назир Салуни. Кольпоскопия: Практическое руководство /; пер. с англ.; под ред. проф. Г.Н. Минкиной. М.: МЕД-пресс-информ, 2014. 104 с.
- Приказ Минздрава России от 01.11.2012 № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»». Действующая последняя редакция от 12.01.2016. М., 368 с.
- The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), 2009. 12 p.
- World Health Organization (WHO). 2014.
- The American Cancer Society Oncology (ASCO). 2017 .
- Karimi-Zarchi M., Peighambari F., Karimi N., Rohi M., Chiti Z. A comparison of 3 ways of conventional Pap smear // Int. J. Biomed. Sci. 2013. Vol. 9. P. 205–210.
- Chase D.M., Kalouyan M., DiSaia P.J. Colposcopy to evaluate abnormal cervical cytology in 2008 // Am. J. Obstet. Gynecol. 2009. Vol. 200. P. 472–480.
- Duggan M.A., Nation J. An audit of the cervical cancer screening histories of 246 women with carcinoma // J. Low Genit. Tract Dis. 2012. Vol. 16. P. 263–270.
- Ferris D.G., Litaker M.S. Reflections on the international colposcopic nomenclature. ALTS // J. Low Genit. Tract Dis. 2011. Vol. 15. P. 163–168.
- Ferris D.G., Litaker M., ALTS Group. Interobserver agreement for colposcopy quality control using digitized colposcopic images during the ALTS trial // J. Low Genit. Tract Dis. 2005. Vol. 9. P. 29–35.
- Zuchna C., Hager M., Tringler B. et al. Diagnostic accuracy of guided cervical biopsies: a prospective multicenter study comparing the histopathology of simultaneous biopsy and cone specimen // Am. J. Obstet. Gynecol. 2010. Vol. 203. P. 321. e1–321e6.
- Pretorius R.G., Zhang W.H., Belinson J.L., Huang M.N., Wu L.Y., Zhang X. et al. Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse // Am. J. Obstet. Gynecol. 2004. Vol. 191. P. 430–434.
- Mitchell M.F., Schottenfeld D., Tortolero-Luna G., Cantor S.B., Richards-Kortum R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a metaanalysis // Obstet Gynecol. 1998. Vol. 91. P. 626–631.
- Volante R., Giubilato P., Ronco G. Quality of colposcopy and treatment: data from the national survey of Italian organised cervical screening programmes // Epidemiol. Prev. 2008. Vol. 32 (2 Suppl 1). P. 69–76.

19. Jeronimo J., Schiffman M. Colposcopy at a Crossroad // *N. Engl. J. Med.* 2006.
20. DySIS medical. DySIS digital colposcope Instruction for use / DySIS v3. EUR. 77 p.
21. Adjunctive colposcopy technologies for examination of the uterine cervix – DySIS, LuViva Advanced Cervical Scan and Niris Imaging System. Diagnostics assessment report. Appendix 5. Sheffield (UK): University of Sheffield, 2010. 59 p.
22. Implementation of the Dynamic Spectral Imaging System (DySIS) as an adjunctive colposcopic technique for examination of the uterine cervix NHSCSP EQUIPMENT REPORT 1201 October 2012.
23. DySIS and colposcopy. Podcast. London (UK): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2012 Aug. (Diagnostics guidance; no. 4).
24. National Institute for Health and Care Excellence Diagnostics Assessment Programme. Adjunctive colposcopy technologies for assessing suspected cervical abnormalities (update of DG4). Final scope. January 2017. 23 p.
25. Balas C.J., Dimoca A., Orfanudaki E., Koumantakis E. In-vivo assessment of acetic acid-cervical tissue interaction using quantitative imaging of backscattered light: its potential use for in-vivo cervical cancer detection grading and mapping. Bigio I.J., Schneckenburger H., Slavik J., Svanberg K., Viallet P.M., ed. // *Proc. Soc. Photo Opt. Instrum. Eng.* 1998. Vol. 3568. P. 31–37.
26. Louwers J., Zaal A., Kocken M., Ter Harmsel W., Graziosi G., Spruijt J., Berkhof J., Balas C., Papagiannakis E., Snijders P., Meijer C., van Kemenade F., Verheijen R. Dynamic spectral imaging colposcopy: higher sensitivity for detection of premalignant cervical lesions // *BJOG.* 2011. Vol. 118 (3). P. 309–318. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02806.
27. Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D. Global cancer statistics // *CA Cancer J. Clin.* 2011. Vol. 61 (2). P. 69–90.
28. International Agency for Cancer Research (IARC).
29. Bornstein J., Bentley J., Bosze P., Girardi F., Haefner H., Menton M., Perrotta M., Prendiville W., Russell P., Sideri M., Strander B., Tatti S., Torne A., Walker P. 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy // *Obstet. Gynecol.* 2012. Vol. 120 (1). P. 166–172.
30. Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю. Лечение инфекционных заболеваний влагалища // *PMЖ.* 2017. № 15. С. 1108–1110.
31. Кузьмицкая Е.В., Быковская Т.Ю. Возможности использования комбинированного препарата местного действия для лечения вагинитов с целью снижения риска развития патологии шейки матки на этапе постскрининговых мероприятий // *PMЖ.* 2017. № 15.
32. Benedet J.L., Anderson G.H., Boyes D.A. Colposcopic accuracy in the diagnosis of microinvasive and occult invasive carcinoma of the cervix // *Obstet. Gynecol.* 1985. Vol. 65 (4). P. 557–662.
33. Liu W.M., Chao K.C., Wang K.I., Ng H.T. Colposcopic assessment in microinvasive carcinoma of the cervix // *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei).* 1989. Vol. 43 (3). P. 171–176.
34. Cancer country profiles. World Cancer Report 2014. Authors: IARC. Publication details. Editors: Bernard W.S., Christopher P.

REFERENCES

1. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. The state of oncological assistance to the population of Russia in 2015. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMIRTs» Minzdrava Rossii, 2016. 236 p. (in Russian)
2. Krasnopolsky VV School of Academician RAS Krasnopolsky VI Preterm forms and invasive cervical cancer. 2017, 160 p. (in Russian)
3. Bruni L., Barrionuevo-Rosas L., Albero G., Serrano B., Mena M., Gomez D., et al. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 15 December 2016. 310 p.
4. Marchetta J., Descamps F. Colposcopy. Method and diagnosis. Trans. from France; under the general editorship of prof. V.N. Prilepskaya. 3rd edition. Moscow: MEDpress-inform, 2014. 200 p. (in Russian)
5. Shafi Mahmud I., Nazir Salouni. Colposcopy: A Practical Guide. Trans. with English. Under the editorship of prof. G.N. Minkinoy. Moscow: MEDpress-inform, 2014. 104 p. (in Russian)
6. Order of the Ministry of Health of Russia from 01.11.2012 № 572н "On approval of the order of rendering medical assistance in the field of obstetrics and gynecology (except for the use of assisted reproductive technologies)". Current last edition of 12.01.2016. Moscow, 368 p. (in Russian)
7. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), 2009. 12 p.
8. World Health Organization (WHO). 2014.
9. The American Cancer Society Oncology (ASCO). 2017.
10. Karimi-Zarchi M., Peighambari F., Karimi N., Rohi M., Chiti Z. A comparison of 3 ways of conventional Pap smear. *Int J Biomed Sci.* 2013; 9: 205–10.
11. Chase D.M., Kalouyan M., DiSaia P.J. Colposcopy to evaluate abnormal cervical cytology in 2008. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 200: 472–80.
12. Duggan M.A., Nation J. An audit of the cervical cancer screening histories of 246 women with carcinoma. *J Low Genit Tract Dis.* 2012; 16: 263–70.
13. Ferris D.G., Litaker M.S. Reflections on the international colposcopic nomenclature. *ALTS. J Low Genit Tract Dis.* 2011; Vol. 15: 163–8.
14. Ferris D.G., Litaker M., ALTS Group. Interobserver agreement for colposcopy quality control using digitized colposcopic images during the ALTS trial. *J Low Genit Tract Dis.* 2005; 9: 29–35.
15. Zuchna C., Hager M., Tringler B., et al. Diagnostic accuracy of guided cervical biopsies: a prospective multicenter study comparing the histopathology of simultaneous biopsy and cone specimen. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 203: 321e1–321e6.
16. Pretorius R.G., Zhang W.H., Belinson J.L., Huang M.N., Wu L.Y., Zhang X., et al. Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191: 430–4.
17. Mitchell M.F., Schottenfeld D., Tortolero-Luna G., Cantor S.B., Richards-Kortum R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a metaanalysis. *Obstet Gynecol.* 1998; 91: 626–31.
18. Volante R., Giubilato P., Ronco G. Quality of colposcopy and treatment: data from the national survey of Italian organised cervical screening programmes. *Epidemiol Prev.* 2008; 32 (2 Suppl 1): 69–76.
19. Jeronimo J., Schiffman M. Colposcopy at a Crossroad. *N Engl J Med.* 2006.
20. DySIS medical. DySIS digital colposcope Instruction for use. DySIS v3. EUR. 77 p.
21. Adjunctive colposcopy technologies for examination of the uterine cervix – DySIS, LuViva Advanced Cervical Scan and Niris Imaging

System. Diagnostics assessment report. Appendix 5. Sheffield (UK): University of Sheffield, 2010: 59 p.

22. Implementation of the Dynamic Spectral Imaging System (DySIS) as an adjunctive colposcopic technique for examination of the uterine cervix NHSCSP EQUIPMENT REPORT 1201 October 2012.

23. DySIS and colposcopy. Podcast. London (UK): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2012 Aug. (Diagnostics guidance; no. 4).

24. National Institute for Health and Care Excellence Diagnostics Assessment Programme. Adjunctive colposcopy technologies for assessing suspected cervical abnormalities (update of DG4). Final scope. January 2017. 23 p.

25. Balas C.J., Dimoca A., Orfanudaki E., Koumantakis E. In-vivo assessment of acetic acid-cervical tissue interaction using quantitative imaging of backscattered light: its potential use for in-vivo cervical cancer detection grading and mapping. Bigio I.J., Schneckenburger H., Slavik J., Svanberg K., Viallet P.M., ed. Proc Soc Photo Opt Instrum Eng. 1998; 3568: 31–7.

26. Louwers J., Zaal A., Kocken M., Ter Harmsel W., Graziosi G., Spruijt J., Berkhof J., Balas C., Papagiannakis E., Sniijders P., Meijer C., van Kemenade F., Verheijen R. Dynamic spectral imaging colposcopy: higher sensitivity for detection of premalignant cervical lesions. BJOG. 2011; 118 (3): 309–18. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02806.

27. Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011; 61 (2): 69–90.

28. International Agency for Cancer Research (IARC).

29. Bornstein J., Bentley J., Bosze P., Girardi F., Haefner H., Menton M., Perrotta M., Prendiville W., Russell P., Sideri M., Strander B., Tatti S., Torne A., Walker P. 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. Obstet Gynecol. 2012; 120 (1): 166–72.

30. Dobrokhotova Yu.E., Ilina I.Yu. Treatment of infectious diseases of the vagina. Russkiy meditsinskiy zhurnal [Russian Medical Journal]. 2017; (15): 1108–10. (in Russian)

31. Kuzmitskaya E.V., Bykovskaya T.Yu. Possibilities of using a combined topical preparation for the treatment of vaginitis in order to reduce the risk of developing cervical pathology at the stage of postscrip actions. Russkiy meditsinskiy zhurnal [Russian Medical Journal]. 2017; 15. (in Russian)

32. Benedet J.L., Anderson G.H., Boyes D.A. Colposcopic accuracy in the diagnosis of microinvasive and occult invasive carcinoma of the cervix. Obstet Gynecol. 1985. 65 (4): 557–662.

33. Liu W.M., Chao K.C., Wang K.I., Ng H.T. Colposcopic assessment in microinvasive carcinoma of the cervix. Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei). 1989; 43 (3): 171–6.

34. Cancer country profiles. World Cancer Report 2014. Authors: IARC. Publication details. Editors: Bernard W.S., Christopher P.