

ВЛИЯНИЕ ВПЧ-ТЕСТИРОВАНИЯ И ПОЛУЧЕНИЯ ЭНДОЦЕРВИКАЛЬНОГО ОБРАЗЦА ДЛЯ ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ НА ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И СКРИНИНГА ПРЕДРАКОВЫХ ПОРАЖЕНИЙ (CIN2–3) И НАЧАЛЬНЫХ ФОРМ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Л. И. Короленкова¹, Г. В. Лешкина²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. Н. Н. Блохина»
Минздрава России, Москва

² ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора РФ

Цель исследования. Улучшение ранней диагностики облигатного предрака и скрытых форм рака шейки матки путем определения частоты ассоциированности и значимости ВПЧ-тестирования на вирусы высокого онкогенного риска для этих поражений, а также определение значимости получения эндоцервикального образца для уменьшения гиподиагностики CIN2–3+.

Материалы и методы. В исследование вошло 718 больных CIN2–3 микроинвазивным РШМ и не визуализируемыми формами РШМ, имеющих аномалии в мазках и гистологическую верификацию диагноза в материале петлевой эксцизии зоны трансформации и (или) конизации шейки матки. Перед эксцизионным вмешательством в процессе обследования и диагностики выполнялось тестирование на ВПЧ ВКР методом двойного гибридного захвата, также получали материал для цитологического исследования отдельно в виде скарификатов, взятых веерообразной щеткой с эктоцервикса и эндоцервикальной щеткой из канала.

Результаты. Показана 100 % ассоциированность CIN2–3 и скрытых форм рака шейки матки с ВПЧ высокого онкогенного риска и увеличение частоты ассоциированности с 16 и 18 типами по мере увеличения степени тяжести цервикальной неоплазии. Показано улучшение выявляемости CIN2–3 и невидимого рака шейки матки при получении эндоцервикального компонента на 14,2 % и точности диагностики тяжелых поражений на 22,4 %.

Заключение. Тесты на ВПЧ высокого онкогенного риска имеют стопроцентную чувствительность и предсказательную ценность отрицательного результата в отношении CIN2+ и должны быть включены в алгоритмы скрининга и профилактических осмотров с финансированием ФОМС для женщин старше 30 лет, что соответствует возрасту, определенному в клинических рекомендациях, а также для женщин более молодого возраста при аномальных мазках неясной степени (ASCUS, ASC-H, LSIL). Получение эндоцервикального компонента в цервикальных образцах для цитологического исследования значимо повышает эффективность скрининговых и диагностических мероприятий по выявлению предраковых поражений и скрытых форм рака шейки матки и должно являться обязательным и должно производиться соответствующими инструментами (инструментом с эндоцервикальным компонентом либо двумя инструментами отдельно).

Ключевые слова: дисплазия шейки матки, CIN2–3, рак шейки матки, ВПЧ-тестирование, цитологический скрининг, ранняя диагностика, эндоцервикальный образец.

THE IMPACT OF HPV TESTING AND ENDOCERVICAL SAMPLING FOR CYTOLOGIC EXAMINATION ON ENHANCING THE EFFICIENCY OF EARLY DIAGNOSIS AND SCREENING OF PRECANCEROUS LESION (CIN2–3) AND EARLY CERVICAL CANCER

L. I. Korolenkova¹, G. V. Leshkina²

¹ Federal State Budgetary Institution "N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology"
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

² Federal State Budgetary Institution "Central Scientific Research Institute of Epidemiology"
of the Federal Service for the Oversight of Consumer Rights Protection and Human Welfare
of the Russian Federation (Rosпотребнадзор)

Objective of the study is to improve the early diagnosis of obligate precancer and latent types of cervical cancer by identifying the rate of association and significance of HPV-testing for the viruses of high oncogenic risk for these lesions, as well as to determine relevance of obtaining endocervical specimen for reducing underdiagnosis of CIN2–3+.

Materials and Methods. The study comprised 718 patients with CIN2–3, microinvasive cervical cancer and invisible types of cervical cancer who had abnormal smears and histological verification of the diagnosis in the biopsy specimens obtained by loop excision of the transformation zone and/or zone of conization of the cervix. Prior to excisional intervention in the process of examination and diagnosis, testing for HPV of high carcinogenic risk (HCR) was performed using double hybrid capture technique, and specimens for cytology examination were also collected separately as scarified segments, obtained with a fan-shaped cytology brush from ectocervix and with an endocervical cytology brush from the canal.

Results. The study revealed 100% — association between CIN2–3 and latent types of cervical cancer with HPV of high oncogenic risk and an increase in the rate of association with types 16 and 18 with increasing severity of cervical neoplasia. It was shown that endocervical cytological sampling contributed to the improvement of the identification of CIN2–3 and invisible cervical cancer by 14,2% and to the accuracy of the diagnosis of severe lesions — by 22,4%.

Conclusion. High oncogenic risk HPV tests have 100% sensitivity and negative predictive value for CIN2+ and should be included in Federal Compulsory Medical Insurance — funded algorithms of screening and routine examinations for women over 30 years of age, which is in line with the clinical guidelines, as well as for younger women who have abnormal smears of unclear grade (ASCUS, ASC-H, LSIL). Obtaining an endocervical component in cervical samples for cytological examination significantly increases the effectiveness of screening and diagnostic measures for the detection of precancerous lesions and latent types of cervical cancer and should be mandatory and performed using appropriate devices (either a device with an endocervical component, or using two devices separately).

Keywords: cervical dysplasia, CIN2–3, cervical cancer, HPV-testing, cytological screening, early diagnosis, endocervical sample

Введение

Предраковые поражения шейки матки — цервикальные интраэпителиальные неоплазии тяжелой степени — CIN2–3, включающие рак «in situ», возникают на фоне персистирующей инфекции, вызванной вирусами папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска (ВКР) [1]. Поражения развиваются в зоне трансформации и в вышерасположенных эндоцервикальных криптах в результате воздействия вируса на стволовые и амплифицирующиеся клетки сугубо в зоне стыка двух эпителиев, под цилиндрическим эпителием эктопии и крипт канала. Эти поражения всегда предшествуют инвазивному раку на протяжении многих лет и даже десятилетий [2].

Неопластический процесс может и должен быть диагностирован до развития инвазии или на этапе микроинвазивного рака, когда бывает эффективным несложное и недорогое органосохраняющее лечение в объеме петлевой эксцизии зоны трансформации или конизации. Эксцизионная процедура излечивает абсолютное большинство больных и предупреждает развитие инвазивного рака за счет изъятия всего объекта с очагами неоплазии, к которому тропен ВПЧ ВКР [3]. CIN2–3 должны являться

главной целью цервикального скрининга и ранней диагностики неопластического процесса шейки матки [4–7]. Любой случай инвазивного рака шейки матки есть результат упущенных возможностей диагностики и лечения CIN.

До последнего времени в качестве первичного инструмента цервикального скрининга традиционно использовался цитологический метод. В настоящее время ВПЧ-тестирование на группу вирусов высокого онкогенного риска признано более чувствительным и используется в качестве первичного инструмента скрининга во многих странах у женщин в возрасте старше 30 лет. Цитологическое исследование остается актуальным в качестве сортировочного метода при первичном ВПЧ скрининге [7–11]. ВПЧ-тест в РФ используется пока на рекомендательной основе и не оплачивается за счет средств ОМС, хотя прописан в клинических рекомендациях [12]. В РФ общегосударственный скрининг отсутствует, а профилактические осмотры и диагностика неопластического процесса по-прежнему основаны на цитологическом исследовании цервикального клеточного образца. При этом цитологический метод имеет недостаточно высокую чувствительность при выявлении неопластических

процессов: 55–72 % для инвазивного рака, а для предраковых поражений еще меньше.

В нашей стране до 2019 года наблюдался прогрессивный рост заболеваемости раком шейки матки до 22,3 % за последние 11 лет со стандартизованным показателем до 15,8 на 100 000 женщин. Лишь в 2020 году отмечен показатель 13,8 на 100 000 женщин, что, вероятнее всего, связано со снижением выявляемости на фоне периода карантина по поводу новой коронавирусной инфекции. В РФ также отмечается неблагоприятное соотношение рака *in situ* к инвазивному раку 1:3,5 [13], в то время как в странах с организованным скринингом количество больных CIN3 многократно превышает число больных инвазивным раком [1]. Частота выявления заболевания в запущенных формах (III–IV стадии) не снижается и составляет третью часть вновь заболевших.

Все это свидетельствует о низкой эффективности цитологического скрининга в нашей стране. Практика традиционного «забора» клеточного материала показывает, что цервикальный образец получают веерообразной щеткой, аналогом шпателя Эйра, или иными инструментами преимущественно только с эктоцервикса или со входа в эндоцервикс. При этом поражения могут находиться частично или полностью в канале, причем в канале поражения более тяжелые [2, 14].

Одной из причин недостаточной чувствительности цитологического метода являются ошибки на преаналитическом этапе, и в первую очередь ошибки при неадекватном получении цервикального образца. На сегодняшний день разработаны критерии признания цервикального образца неадекватным, но до сих пор не стандартизована процедура получения адекватных цервикальных образцов, в том числе из канала.

Важно понимание значения использования ВПЧ-тестирования практическими врачами и знание, насколько получение дополнительного эндоцервикального компонента для цитологического исследования мазков может улучшить эффективность ранней диагностики.

Целью нашего исследования являлось повышение эффективности цервикального скри-

нинга и ранней диагностики предраковых поражений, начальных и не визуализируемых форм рака шейки матки цитологическим методом в сочетании с ВПЧ-тестированием.

Задачи

1. Исследовать частоту ассоциированности тяжелых CIN и начальных форм РШМ с ВПЧ ВКР для определения предсказательной ценности отрицательного результата теста на ВПЧ ВКР для скрининга и ранней диагностики неопластического процесса

2. Исследовать у больных с гистологически верифицированными CIN2–3, микроинвазивным РШМ и не визуализируемыми формами РШМ, имеющих аномалии в мазках, различия в информативности предшествующих цитологических исследований материалов, взятых отдельно с эктоцервикса и из эндоцервикса для определения целесообразности и ценности получения эндоцервикального компонента.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 718 больных CIN2–3 микроинвазивным РШМ и не визуализируемыми формами РШМ, имеющих аномалии в мазках и гистологическую верификацию диагноза в материале петлевой эксцизии зоны трансформации и (или) конизации шейки матки. Перед эксцизионным вмешательством в процессе обследования и диагностики выполнялось тестирование на ВПЧ ВКР методом двойного гибридного захвата, также получали материал для цитологического исследования отдельно в виде скарификатов, взятых веерообразной щеткой с эктоцервикса и эндоцервикальной щеткой из канала. Кроме того, всем пациенткам выполнялась кольпоскопия с видеорегистрацией кольпофотограмм до, во время и после эксцизионного вмешательства. После выполнения конизации и получения окончательного гистологического диагноза ретроспективно оценивалось присутствие аномалий в мазках в каждом из цитологических препаратов, взятых топически отдельно. Критериями включения являлись верификация CIN2–3, рака «*in situ*», микроинвазивного РШМ и не визуализируемых форм РШМ в эксцизионном

материале; присутствие аномалий в цитологических мазках, взятых предварительно на этапе диагностики неопластического процесса шейки матки перед конизацией; отдельный забор материалов с наружной части шейки матки и из канала.

Критерием исключения были больные с отсутствием аномалий в обоих цитологических мазках, или случаи с получением образца единым клеточным материалом с эктоцервикса и из эндоцервикса; больные, не получившие окончательного гистологического диагноза, в их числе — случаи с наличием CIN в ограниченных биоптатах, но без конизации.

В исследование включены больные только фертильного возраста (до 44 лет включительно, средний возраст $33,0 \pm 7,4$ лет), обследованные и леченные в научно-консультативном отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ (НМИЦО), у 44 (6,1 %) из них был поставлен диагноз CIN2, у 541 (75,4 %) — CIN3/CIS, у 3 — AIS (0,4 %), у 102 (14,2 %) — МРШМ, у 28 (3,9 %) — инвазивный РШМ, не обнаруживаемый визуально.

Цитологическое исследование

Цервикальные образцы с клетками шейки матки получали в виде скарификата, отдельно с эктоцервикса и из эндоцервикса, во время гинекологического осмотра с использованием обычных устройств: зонд урогенитальный тип D1 «Цитощетка» (модель с шариком на конце для обеспечения атравматичности, Китай) и веерообразной щетки (Cervex-Brush Rovers, Rovers medical devices, Нидерланды). Эндоцервикальную щетку вводили в отверстие цервикального канала на глубину 1–1,5 см и поворачивали по часовой стрелке на 360° три раза, веерообразную щетку направляли центральными щетинками ко входу в цервикальный канал, надавливали и поворачивали не менее пять раз по часовой стрелке на 360° . Раздельно полученный биоматериал наносили отдельно на два разных стекла, фиксировали на воздухе и окрашивали по Романовскому-Гимза. Заключение цитологических исследований трактовались в соответствии с системой Bethesda [15], с градацией HSIL на CIN2 и CIN3. Веерообразную

щетку (Cervex-Brush Rovers) после нанесения материала на предметное стекло помещали в среду BD SurePath (BD Diagnostics, США) для тестирования на ВПЧ ВКР с определением вирусной нагрузки (ВН) и типированием вируса с применением теста АмплиСенс («АмплиСенс® ВПЧ ВКР скрин-титр-14-FL», «ФБУН ЦНИИ эпидемиологии»).

Всем больным проводилось тестирование на ВПЧ ВКР с определением ВН с использованием Hybrid Capture 2 (HC2; Qiagen, Germantown, MD, USA). Материал брали во вторую очередь, в пробирку в соответствии с инструкцией производителя.

Статистический анализ выполнялся с помощью программы Statistica 13.0 (USA).

Результаты

Все больные без исключения были позитивны на ВПЧ ВКР с клинически значимой вирусной нагрузкой. Преобладающим генотипом был 16-й тип ВПЧ, частота которого росла прямо пропорционально тяжести неоплазии — от 61,2 % при CIN2 до 73,8 % при МРШМ и инвазивном РШМ. Также обнаружена зависимость частоты инфицирования вирусами ВПЧ 16-го и 18-го типов, включая сочетания с другими типами ВПЧ, от степени неоплазии: CIN2 — 76,0 %, CIN3 — 82,8 %, рак «in situ» — 87,8 %, при МРШМ 1A1 — 97,4 %, 1A2 — 100 % ($p = 0,05$). Обнаруженный нами рост частоты выявления ВПЧ 16-го и 18-го типов по мере усугубления степени неоплазии является клиническим свидетельством большей агрессивности этих типов.

Полученные данные абсолютной ассоциированности цервикальных неоплазий с ВПЧ ВКР в нашем исследовании свидетельствуют о близкой к 100 %-ной чувствительности HC2 теста на ВПЧ ВКР и прогностической ценности отрицательного результата. ВПЧ-тестирование при отрицательном результате как ПЦР, так и HC2 позволяет практически исключить CIN. Положительный результат ПЦР, однако, необязательно свидетельствует о наличии CIN даже при обнаружении поражений в мазках, особенно неясного характера (ASCUS, ASC-H), и при наличии атипической зоны трансформации.

Ввиду частого отсутствия у больных CIN и МРШМ поражений на эктоцервиксе [2; 3] и наличия их только в цервикальном канале, для точной диагностики важно адекватное получение материала мазков не только с эктоцервикса, но и из цервикального канала.

У 102 (14,2 %) больных аномалии были обнаружены только в эндоцервиксе, а у 59 (8,2 %) больных в мазках из эндоцервикса был получен результат «HSIL и более» при оценке LSIL и ASCUS в мазках с эктоцервикса, при гистологическом подтверждении CIN2 и более.

Таким образом, у 22,4 % больных поражения шейки матки вообще или их более тяжелая степень, подтвержденная результатами гистологического исследования, предварительно были обнаружены только в цитологических образцах эндоцервикса при интактном экзоцервиксе, что свидетельствует о важности получения полноценного эндоцервикального образца. В противном случае при традиционном получении мазка только веерообразной щеткой у 14,2 % больных, то есть у каждой седьмой пациентки, патология шейки матки была бы пропущена (ложноотрицательный результат). Эти данные согласуются с данными Reich и Regauer, которые указывали, что выявлять неоплазии было возможно только путем эксцизии шейки матки ввиду локализации HSIL внутри эндоцервикальных крипт, что трудно получить путем прицельной биопсии [16]. Так же в исследовании А. Н. Liu с соавторами CIN2+ была обнаружена только в эндоцервиксе в 10,1 % наблюдений (95 % ДИ: 5,6–17,6 %) [17].

Принимая во внимание строение веерообразной щетки без центрального эндоцервикального компонента, сомнительным является получение клеточного материала из скрытой части зоны трансформации и переходной зоны, так как центральные ворсинки в основном предназначены для центрации инструмента при получении образца. При вращении боковых ворсинок получают клетки в большинстве случаев сугубо с эктоцервикса. Лишь в некоторых случаях грани центральных ворсинок способствуют получению материала из скрытой переходной зоны, но не из выше расположенных крипт.

Более целесообразным на диагностическом этапе мы считаем получение материала эндоцервикальной щеткой дополнительно к эктоцервикальному образцу, так как в ряде случаев состояние эндоцервикальных мазков предопределяет дальнейшую тактику ведения. Необходимым условием для выбора деструктивного лечения легких эпителиальных поражений является отсутствие аномалий в эндоцервикальных мазках, поскольку этот метод предполагает поверхностное воздействие, которое не может достигнуть поражений эндоцервикальных крипт. Эти поражения останутся неизлеченными и могут в дальнейшем прогрессировать.

На профилактических осмотрах возможно получение цервикального образца для цитологического исследования комбинированной щеткой с эндоцервикальным компонентом в виде ершика, расположенного по центру веерообразных ворсинок. При этом материал будет смешанным, но эндоцервикальный компонент будет присутствовать в мазках.

Закключение

Тяжелые цервикальные интраэпителиальные неоплазии и начальные формы рака шейки матки ассоциированы с ВПЧ высокого онкогенного риска практически в 100 % случаев. Это подтверждает общее мнение о близкой к 100 %-ной чувствительности и предсказательной ценности отрицательного результата теста на ВПЧ ВКР в скрининге, при профилактических осмотрах и на этапе диагностики облигатного предрака и скрытых форм рака шейки матки.

Получение эндоцервикального компонента повысит эффективность цитологической диагностики для обнаружения тяжелых CIN2–3 и скрытых форм рака шейки матки на 14,2 % за счет выявления их среди ложноотрицательных случаев. Точность диагностики с определением предполагаемой тяжелой степени неоплазии повысится при получении эндоцервикального компонента на 22,4 % по сравнению с окончательным гистологическим результатом. Тесты на ВПЧ высокого онкогенного риска должны быть включены

в алгоритмы скрининга и профилактических осмотров с финансированием ФОМС для женщин в возрасте, определенном в клинических рекомендациях (с 30 лет), а также для женщин более молодого возраста при аномальных мазках неясной степени. Получение

эндоцервикального компонента в цервикальных образцах для цитологического исследования должно стать обязательным и обеспечиваться соответствующими инструментами с эндоцервикальным компонентом или двумя инструментами раздельно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Короленкова, Л. И. Клинико-морфологическая концепция возникновения и течения тяжелых CIN / Л. И. Короленкова // Клиническая лабораторная диагностика. 2014. Т. 59. № 6. С. 18–22. [Korolenkova, L. I. The clinical morphological concept of origin and course of severe carcinoma in situ (CIN)]. *Klin Lab Diagn*. 2014, 6, 18–22. (In Russ.).]
3. Короленкова, Л. И. Клинические и технические особенности электрохирургической конизации шейки матки у больных цервикальной интраэпителиальной неоплазией III / Л. И. Короленкова // Акушерство и гинекология. 2012. № 3 С. 54–59. [Korolenkova, L. I. Klinicheskie i tehicheskie osobennosti jelektrohirurgicheskoy konizacii shejki matki u bol'nyh cervikal'noj intrajepitelial'noj neoplaziej III / L. I. Korolenkova // Akusherstvo i ginekologija. 2012. 3. S. 54–59 (in Russ.).]
4. Brisson, M.; Kim, J. J.; Canfell, K.; Drolet, M.; Gingras, G.; Burger, E. A.; Martin, D.; Simms, K. T.; Bünard, Ы.; Boily, M.-C.; Sy, S.; Regan, C.; Keane, A.; Caruana, M.; Nguyen, D. T. N.; Smith, M. A.; Laprise, J.-F.; Jit, M.; Alary, M.; Bray, F. Impact of HPV Vaccination and Cervical Screening on Cervical Cancer Elimination: A Comparative Modelling Analysis in 78 Low-Income and Lower-Middle-Income Countries. *The Lancet* 2020, 0 (0). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30068-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30068-4).
5. IARC. Cervix Cancer Screening. Available on-line: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Handbooks-Of-Cancer-Prevention/Cervix-Cancer-Screening-2005>
6. World Health Organization. A global strategy for elimination of cervical cancer. Available on-line: <https://www.who.int/activities/a-globalstrategy-for-elimination-of-cervical-cancer>. Accessed April 23, 2020.
7. Kyrgiou, M.; Arbyn, M.; Bergeron, C.; Bosch, F. X.; Dillner, J.; Jit, M.; Kim, J.; Poljak, M.; Nieminen, P.; Sasieni, P.; Kesic, V.; Cuzick, J.; Gultekin, M. Cervical Screening: ESGO-EFC Position Paper of the European Society of Gynaecologic Oncology (ESGO) and the European Federation of Colposcopy (EFC). *British Journal of Cancer* 2020, 123 (4), 510–517. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-0920-9>.
8. Katki, H. A.; Schiffman, M.; Castle, P. E.; Fetterman, B.; Poitras, N. E.; Lorey, T.; Cheung, L. C.; Raine-Bennett, T.; Gage, J. C.; Kinney, W. K. Five-Year Risks of CIN 2+ and CIN 3+ among Women with HPV-Positive and HPV-Negative LSIL Pap Results. *Journal of Lower Genital Tract Disease* 2013, 17 (Supplement 1), S43–S49. <https://doi.org/10.1097/lgt.0b013e3182854269>.
9. Hashim, D.; Engesæter, B.; Baadstrand Skare, G.; Castle, P. E.; Bjurge, T.; Tropi, A.; Nygerd, M. Real-World Data on Cervical Cancer Risk Stratification by Cytology and HPV Genotype to Inform the Management of HPV-Positive Women in Routine Cervical Screening. *British Journal of Cancer* 2020, 122 (11), 1715–1723. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-0790-1>
10. Demarco, M.; Lorey, T. S.; Fetterman, B.; Cheung, L. C.; Guido, R. S.; Wentzensen, N.; Kinney, W. K.; Poitras, N. E.; Befano, B.; Castle, P. E.; Schiffman, M. Risks of CIN 2+, CIN 3+, and Cancer by Cytology and Human Papillomavirus Status: The Foundation of Risk-Based Cervical Screening Guidelines. *Journal of Lower Genital Tract Disease* 2017. 21 (4), 261–267. <https://doi.org/10.1097/lgt.0000000000000343>.
11. Perkins, R. B.; Guido, R. S.; Castle, P. E.; Chelmow, D.; Einstein, M. H.; Garcia, F.; Huh, W. K.; Kim, J. J.; Moscicki, A.-B.; Nayar, R.; Saraiya, M.; Sawaya, G. F.; Wentzensen, N.; Schiffman, M. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *Journal of Lower Genital Tract Disease* 2020. 24 (2), 102–131. <https://doi.org/10.1097/lgt.0000000000000525>.
12. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки. Клинические рекомендации, 2020. Доступно online 19.11.2022. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_367632/ [Cervical intraepithelial neoplasia, erosion and ectropion of the cervix. Clinical recommendation, 2020. Available on-line 19.11.2022: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_367632/]
13. Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022., 239 с.

[Kaprin A. D., Starinskiy V. V., Shahzadova A. O. Malignant tumors in Russia in 2021; MNIOI im. P. A. Gercena: Moscow, Russia, 2022. 252 pp. (In Russ.).]

14. *Doorbar, J.* Host Control of Human Papillomavirus Infection and Disease. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2018, 47, 27–41. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.08.001>.

15. *Nayar, R.; Wilbur, D. C.* The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: A Historical Perspective. *Acta Cytologica* 2017, 61 (4–5), 359–372. <https://doi.org/10.1159/000477556>.

16. *Reich, O.; Regauer, S.* Thin HSIL of the Cervix. *International Journal of Gynecological Pathology* 2017. 36 (1), 71–75. <https://doi.org/10.1097/pgp.0000000000000311>.

17. *Liu A. H., Walker J., Gage J. C., Gold M. A., Zuna R., Dunn S. T., Schiffman M., Wentzensen N.* Diagnosis of cervical precancers by endocervical curettage at colposcopy of women with abnormal cervical cytology. *Obstetrics and gynecology*. 2017. Dec;130(6):1218.

АВТОРЫ

Короленкова Любовь Ивановна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения научно-консультативного ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115522, Москва, Каширское шоссе 24, e-mail: l.korolenkova@mail.ru <https://orcid.org/0000-0003-1936-6208>

ФИО?

Korolenkova Lyubov I., M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Senior Research Associate of Scientific Advisory Department of Federal State Budgetary Institution “N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 115522, Moscow, Kashirskoye highway, 24, e-mail: l.korolenkova@mail.ru <https://orcid.org/0000-0003-1936-6208>

Лешкина Гульнара Витальевна, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора РФ, 111394, Москва, ул. Новогиреевская, 3а, e-mail: glyoshkina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7999-5148>

Leshkina Gulnara V., Ph.D. Student of Federal State Budgetary Institution “Central Scientific Research Institute of Epidemiology” of the Federal Service for the Oversight of Consumer Rights Protection and Human Welfare of the Russian Federation (Rospotrebnadzor), 111123, Moscow, Dobrolyubova street, 11, e-mail: glyoshkina@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0002-7999-5148>