

Сопоставление результатов клинических и морфологических методов исследований при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки (ретроспективное исследование)

Д.И. Агтоева[✉], А.В. Асатурова, Н.М. Назарова, В.Н. Прилепская, Н.Л. Стародубцева, П.Л. Шешко, А.Т. Уруймагова
 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия
[✉]attoevadjamilya@gmail.com

Аннотация

Цель. Проведение ретроспективного сравнительного анализа данных цитологического и гистологического исследований у женщин с патологией шейки матки (ШМ), ассоциированной с вирусом папилломы человека (ВПЧ).

Материалы и методы. Проанализированы данные цитологических заключений, а также результаты гистологического исследования ШМ за период с 2018 по 2019 г. Проведен сравнительный анализ 415 пациенток с ВПЧ-ассоциированными внутриэпителиальными поражениями ШМ, обратившихся в научно-поликлиническое отделение ФГБУ «НМИЦ АП им. акад. В.И. Кулакова», в возрасте от 19 до 45 лет. Морфологическое исследование осуществлялось специалистами на базе 1-го патологоанатомического отделения центра.

Результаты. По результатам сравнительного анализа цитологических и гистологических заключений было сформировано 3 группы: 1-я – группа совпадения (agree) цитологического и гистологического заключений (при полном совпадении диагнозов); 2-я – группа незначительного несоответствия между цитологическим и гистологическим заключениями; 3-я – значительное несоответствие между цитологическим и гистологическим заключениями. При этом при формировании 2 и 3-й групп учитывались случаи гипо- и гипердиагностики. Цитологическое и гистологическое соответствие было достигнуто у 194 (46,74%) пациенток. Общее число незначительного несоответствия составило 192 (46%) случая. Общее число значительного несоответствия цитологического и гистологического заключений составило 29 (6,9%), при этом у 4,8% пациенток с цитологией «NILM (негативный в отношении дисплазии или рака результат)», хронический цервицит гистологический диагноз соответствовал HSIL (интраэпителиальные изменения высокой степени, подозрительные на вращание в подлежащие ткани), у 2,1% пациенток с цитологическим заключением HSIL при гистологическом исследовании был установлен диагноз «хронический цервицит».

Заключение. Цервикальный скрининг позволяет снизить риск рака ШМ благодаря цитологическому исследованию ШМ, однако решающее значение в постановке правильного диагноза принадлежит гистологическому исследованию, так как его результат определяет выбор метода лечения. Проведенный сравнительный анализ показал, что во всех группах имели место случаи гипо- и гипердиагностики при цитологическом исследовании, однако наблюдений, в которых тактика лечения существенно изменилась при постановке цитологического и гистологического диагнозов, было очень мало (6,9%).

Ключевые слова: плоскоклеточное интраэпителиальное поражение шейки матки тяжелой степени, рак шейки матки, цервицит, цитология, гистологическое исследование

Для цитирования: Агтоева Д.И., Асатурова А.В., Назарова Н.М. и др. Сопоставление результатов клинических и морфологических методов исследований при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки (ретроспективное исследование). Гинекология. 2021; 23 (1): 78–82. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200647

Original Article

Comparison of the results of clinical and morphological methods of research in HPV-associated diseases of the cervix (retrospective study)

Djamiya I. Attoeva[✉], Alexandra V. Asaturova, Niso M. Nazarova, Vera N. Prilepskaya, Nataliia L. Starodubtseva, Polina L. Sheshko, Ada T. Uruymagova
 Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia
[✉]attoevadjamilya@gmail.com

Abstract

Aim. To conduct a retrospective analysis and evaluate the morphological methods for HPV-related intraepithelial lesions detection in women of reproductive age.

Materials and methods. The data of cytological diagnosis, as well as the results of histological reports were analyzed for the period from 2018 to 2019. A comparative analysis was performed in 415 patients with HPV-related intraepithelial lesions, who applied to the scientific and polyclinic department of the Kulakov National Research Medical Center at the age of 19 to 45 years. Morphological examination was carried out by specialists of the 1st pathology department of the Center.

Results. According to the results of a comparative analysis of cytological and histological conclusions, 3 groups were formed: 1 – the group of coincidence (agree) of cytological and histological conclusions; 2 – group of minor discrepancies (minor under/ over) between cytological and histological findings; 3 – group of major discrepancies (major under/ over) between cytological and histological findings. Cytological and histological compliance was achieved in 194 (46.74%) patients. The total number of minor nonconformities was 192 (46%) cases. The total number of significant discrepancies between cytological and histological findings was 29 (6.9%) patients: 20 (4.8%) cases were found in the group "NILM, hr. cervicitis – HSIL" and 9 (2.1%) cases in the group "HSIL – hr. cervicitis according to the results of histological examination".

Conclusion. Cervical screening reduces the risk of breast cancer due to cytological examination of the cervix, but histological examination is crucial in making a correct diagnosis, since its result determines the choice of treatment method. The comparative analysis showed that in all groups there were cases of hypo- and hyperdiagnostics during cytological examination although the major discrepancies which can change treatment algorithm, were found only in 6.8% cases.

Keywords: cervical intraepithelial lesions, NILM, ASC-US, LSIL, HSIL, cytological examination, histological diagnosis, cytology-histology correlation

For citation: Attoeva D.I., Asaturova A.V., Nazarova N.M., et al. Comparison of the results of clinical and morphological methods of research in HPV-associated diseases of the cervix (retrospective study). Gynecology. 2021; 23 (1): 78–82. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200647

Введение

Несмотря на активное внедрение скрининговых программ по профилактике рака шейки матки (РШМ) данное заболевание продолжает занимать одно из лидирующих мест среди злокачественных опухолей репродуктивной системы у женщин. РШМ является тяжелым, в ряде случаев быстропрогрессирующим заболеванием, которое поражает женщин в различные периоды жизни, включая репродуктивный возраст.

По оценкам Всемирной организации здравоохранения, число заболевших составляет более 500 тыс. в год на 3 млрд 560 млн женщин мира, и около 260 тыс. женщин каждый год умирают от РШМ [1].

По данным за 2016 г., среди онкологических заболеваний репродуктивных органов РШМ занимает 3-е место среди женщин Российской Федерации, уступая раку молочной железы и раку тела матки [2].

Более чем в 90% случаев основным этиологическим фактором развития канцерогенеза ШМ являются высокоонкогенные типы вируса папилломы человека – ВПЧ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 52, 59, 68). Несмотря на то, что элиминация вируса происходит в течение 1–2 лет после инфицирования, у 10% инфицированных женщин персистенция ВПЧ сохраняется в течение нескольких лет жизни, что способствует развитию предраковых состояний ШМ [3].

Комплексное и своевременное использование современных методов и соответствующая оценка полученных данных позволяют установить правильный диагноз. Однако в ряде случаев объем и качество обследования не всегда соответствуют современному уровню, о чем свидетельствует нарастание частоты заболеваемости РШМ.

На сегодняшний день основными методами, позволяющими выявлять различные патологические процессы ШМ, являются цитологическое исследование (жидкостная цитология, PAP-test), HPV-test, кольпоскопия, а также прицельная биопсия с последующим гистологическим исследованием материала. Также для оценки индивидуального риска проводят иммуноцитохимический и иммуногистохимический анализы (маркеры p16, Ki-67). Одной из задач цитологического исследования является выявление предраковых заболеваний ШМ для их своевременного лечения [4].

Корреляция цитологии и гистологии (cytology histology correlation – CHC) является одним из важных критериев оценки качества скрининга РШМ [5]. Анализ литературы выявил широкие различия в методологии, используемой для оценки CHC. Так, в исследовании, проведенном J. Crasta и соавт., рассматривались расхождения результатов цитологического заключения с гистологическим диагнозом. Однако авторы не определили критерии классификации значительных и незначительных расхождений полученных результатов [6].

Анализ результатов работы I. Alanbay и соавт. показал 52 случая несоответствия цитологического заключения и гистологического метода исследования. Авторы определили случаи цитологического заключения HSIL (интраэпителиальные изменения высокой степени с подозрением на вращение в подлежащие ткани) и последующего LSIL (плоский эпителий, интраэпителиальные изменения низкой степени) по гистологии в качестве основного расхождения (значительное несоответствие). Вместе с тем NILM (негативный в отношении дисплазии или рака результат) по цитологии и LSIL по гистологии, а также ASC-US [плоский эпителий с признаками атипии (злокачественности) неясного значения] по цитологии и цервикальная интраэпителиальная неоплазия – CIN II по гистологии не могут полностью исключить наличие ASC-H (плоский эпителий с атипией, интраэпителиальные изменения высокой степени). Таким образом, случаи с цитологическим заключением HSIL и CIN II по результатам гистологии были обозначены как незначительные несоответствия [7].

Отсутствие четких критериев оценки цитологических и гистологических расхождений обуславливает сложности

лабораторной диагностики в постановке точного диагноза. Для оптимизации сопоставления этих методов Коллегия американских патологов и Комитет клинической практики Американского общества цитопатологии (College of American Pathologists' Gynecologic Cytopathology Quality Consensus Conference Working Group 4 and the Clinical Practice Committee of American Society of Cytopathology – ASC) недавно сформулировали рекомендации, которые содержат ориентировочные критерии оценки несоответствий цитологических заключений и гистологического метода исследования. Согласно рекомендациям ASC лаборатории должны содержать критерии включения образцов, хронометраж CHC (ретроспективный или в режиме реального времени), определение корреляции, различные уровни расхождения цитологического и гистологического методов и наблюдение за некоррелирующими парами [8].

Цель исследования – проведение ретроспективного сравнительного анализа данных цитологического и гистологического исследований у женщин с патологией ШМ, ассоциированной с ВПЧ, за период с 2018 по 2019 г.

Материалы и методы

В ходе исследования было сопоставлено 415 парных цитологических заключений и результатов гистологического исследования ВПЧ-позитивных пациенток: NILM, хронический цервицит (n=151); LSIL (n=207); HSIL (n=57).

Возраст пациенток составил 19–45 лет (средний возраст 30±11 лет). Морфологическое обследование проводилось в 1-м патологоанатомическом отделении ФГБУ НМИЦ «АГП им. акад. В.И. Кулакова».

Критерии включения: репродуктивный возраст, ВПЧ-носительство, цитологическое заключение (NILM, хронический цервицит; LSIL; HSIL), слабовыраженные и выраженные изменения эпителия ШМ, явившиеся показанием для проведения биопсии.

Из исследования были исключены случаи с интервалом от цитологического исследования до биопсии более 8–10 мес, а также биопсии ШМ без предварительного цитологического исследования. Согласно рекомендациям ASC установлено, что оптимальный временной интервал между цитологическим исследованием и проведением биопсии составляет 2 мес [8].

После сопоставления цитологического и гистологического методов с учетом оценочных критериев ASC были сформированы 3 группы [8]:

1. Группа совпадения (agree) цитологического и гистологического заключений:
 - а) цитологическое заключение «NILM, хронический цервицит» и «NILM, хронический цервицит» по результатам гистологического исследования;
 - б) цитологическое заключение LSIL и LSIL по результатам гистологического исследования;
 - в) цитологическое заключение HSIL и HSIL по результатам гистологического заключения.
2. Группа незначительного несоответствия (minor under/over) между цитологическим и гистологическим заключениями:
 - а) цитологическое заключение «NILM, хронический цервицит» и LSIL по биопсии;
 - б) цитологическое заключение LSIL и «NILM, хронический цервицит» по биопсии.
3. Значительное несоответствие (major under/over):
 - а) цитологическое заключение «NILM, хронический цервицит» и биопсия, соответствующая поражению HSIL;
 - б) цитологическое заключение HSIL и биопсия «NILM, хронический цервицит».

Результаты и обсуждение

В группе сопоставления образцов с цитологическим заключением «NILM, хронический цервицит» и результатов гистологического исследования получены следующие данные: соответствие (NILM, цервицит/NILM, цервицит) – 96 (23,13%); незначительное несоответствие (NILM, церви-

Сопоставление результатов цитологического и гистологического методов (оценочные критерии ASC, 2017)				
Comparison of the results obtained by cytological and histological methods (assessment criteria ASC, 2017)				
Цитологическое заключение	n=415	Гистологическое заключение, абс. (%)		
		хронический цервицит	LSIL	HSIL
NILM, хронический цервицит	151	Agree 96 (23,3)	Minor over 35 (8,4)	Major under 20 (4,8)
LSIL	207	Minor over 86 (20,8)	Agree 59 (14,2)	Minor under 62 (14,9)
HSIL	57	Major over 9 (2,1)	Minor over 9 (2,1)	Agree 39 (9,4)

цит/LSIL) – 35 (8,43%); значительное несоответствие (NILM, цервицит/HSIL) – 20 (4,8%).

В группе сопоставления образцов с цитологическим заключением LSIL и результатов гистологического исследования получены следующие данные: соответствие (LSIL/LSIL) – 59 (14,21%); незначительное несоответствие (LSIL/NILM, хронический цервицит) – 86 (20,7%); незначительное несоответствие (LSIL/CIN II–III) – 62 (14,93%).

В группе сопоставления образцов с цитологическим заключением HSIL и результатов гистологического исследования получены следующие данные: соответствие (HSIL/HSIL) – 39 (9,39%); незначительное несоответствие (HSIL/LSIL) – 9 (2,1%); значительное несоответствие (HSIL/хронический цервицит) – 9 (2,1%); см. таблицу.

Таким образом, цитологическое и гистологическое соответствие было достигнуто у 194 (46,74%) пациенток. Общее число незначительного несоответствия составило 192 (46%) случая.

Общее число значительного несоответствия цитологического и гистологического заключений – 29 (6,9%): в группе «NILM, хронический цервицит» HSIL обнаружено в 20 (4,8%) случаях, и в группе HSIL был установлен гистологический диагноз «хронический цервицит» – 9 (2,1%) случаев.

В данном исследовании были выявлены значительные несоответствия цитологического и гистологического методов исследований в 6,9% случаев. Аналогичные результаты были получены в исследовании R. Gupta и соавт. при оценке корреляции цитологического и гистологического исследований согласно критериям ASC. Так, значительные несоответствия наблюдались в 22 (6,4%) случаях, в то время как незначительные расхождения были отмечены в 70 (20,4%) случаях [9]. Также значительные расхождения цитологического и гистологического методов составили 7,1% в исследовании J. Crasta и соавт. [6].

Аналогичные исследования, проведенные N. Joste и соавт., установили 175 (11%) случаев расхождений при сопоставлении 1582 цитологических заключений и гистологического диагноза (после биопсии ШМ). Кроме того, они отмечают, что результаты ВПЧ-тестирования в данной работе были полезны в решении ряда диагностических разногласий [10].

Цельный ряд рандомизированных исследований и мета-анализов показал, что ВПЧ-тест обладает высокой чувствительностью для выявления HSIL [11]. Так, например, S. Vergeon и соавт. обнаружили, что тестирование на ВПЧ показало более раннее обнаружение плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени тяжести (HSIL) [12].

В настоящее время одним из доступных и информативных методов выявления изменений эпителия ШМ, подозрительных в отношении интраэпителиальных поражений, является кольпоскопия.

Результаты исследования, проведенного С. Chen и соавт., по оценке степени чувствительности и специфичности кольпоскопического метода в сравнении с тестированием на ВПЧ и цитологическим исследованием показали, что чувствительность кольпоскопии составила 77%, а специфичность – 87%. Результаты исследования позволили авторам рекомендовать использование кольпоскопии в качестве информативного метода выявления или исключения поражений эпителия ШМ, подозритель-

ных в отношении CIN при наличии канцерогенных типов ВПЧ [13].

Так, J. Monsonого установил, что в 1/3 случаев инвазивный рак обнаруживается у женщин, которые проходят регулярный скрининг, ввиду низкой чувствительности цитологического метода, а в 5% случаев онкологические заболевания ШМ наблюдались у женщин, которые подверглись неправильному лечению после получения аномальных результатов цитологии. Авторы считают более целесообразным проведение цитологического исследования совместно с ВПЧ-тестированием (чувствительность ВПЧ-теста для выявления поражений тяжелой степени превышает 95%) [14].

Известно, что расхождения результатов цитологического и гистологического исследований могут быть обусловлены тем, что пораженные ВПЧ клетки не всегда попадают в мазок, что может быть причиной ложноотрицательных результатов цитологического анализа.

Так, по результатам метаанализа, проведенного в США, установлено, что у пациенток с цитологическим заключением LSIL гистологически верифицирован CIN II – 17% случаев, CIN III – 12% случаев [15].

Основная тактика ведения пациенток с диагнозом LSIL (CIN I) – выжидательная. Это связано с тем, что поражение, соответствующее LSIL, способно самостоятельно регрессировать в течение 1–2 лет. Так, по результатам ретроспективного когортного исследования пациенток с гистологическим диагнозом LSIL регресс данного поражения наблюдался у 88,5% пациенток, в то время как прогрессирование в HSIL было зарегистрировано у 0,7%. У 10,8% женщин не было отмечено изменений – ни в сторону регресса, ни в сторону дальнейшего прогрессирования процесса [16]. M. Arbyn и соавт. считают, что риск возникновения HSIL у пациенток с ВПЧ 16/18 типа значительно выше при цитологическом заключении LSIL и составляет 19% по сравнению с пациентками с наличием других типов ВПЧ (5%) [17].

Результаты проведенного исследования P. Castle и соавт. показали, что примерно 40% поражений, соответствующих CIN II, у ВПЧ-негативных пациенток регрессирует в течение 2 лет, в отличие от CIN II, ассоциированного с ВПЧ высокого риска, который имеет значительно меньшую вероятность регресса [18].

Тем не менее CIN II принято классифицировать как тяжелую степень дисплазии (HSIL), которая требует такого же лечения, как и CIN III.

Анализ данных литературы свидетельствует, что для улучшения и оптимизации диагностики в спорных ситуациях целесообразно определение экспрессии биомаркеров p16^{ink4a}, Ki67, отражающих метаболизм канцерогенеза в ВПЧ-инфицированных тканях ШМ, что улучшает точность интерпретации биопсийного препарата.

По результатам систематического обзора и метаанализа оценки корреляции иммуногистохимического исследования p16^{ink4a} с гистологическим диагнозом установлено, что только морфологической оценки не всегда достаточно. Авторы указывают, что иммуногистохимический анализ p16 существенно улучшает качество интерпретации морфологических образцов тканей ШМ, помогая клиницистам в точной дифференцировке между CIN II–III при соблюдении соответствующих рекомендаций, регламентирующих назначение данного анализа [19].

Аналогичные выводы также сделали С. Gurrola-Díaz и соавт., установившие, что применение иммуногистохимического анализа p16^{ink4a} приводит к более рациональному ведению пациенток с предраковыми поражениями ШМ ввиду более точной диагностики степени тяжести поражения [20].

Как известно, существуют 3 объективные причины гиподиагностики интраэпителиальных плоскоклеточных поражений: смещение с возрастом области стыка многослойного плоского и высокого цилиндрического эпителия внутрь цервикального канала со скрытыми очагами неоплазии; вовлечение в неопластический процесс эндоцервикальных крипт, что может усложнять диагностику эпителиальных поражений; полиморфность очагов интраэпителиальных поражений разной степени, что отражает непрерывность и этапность процессов канцерогенеза и нередко приводит к гиподиагностике степени неоплазии по материалам ограниченных биопсий эктоцервикса, так как в них могут быть не представлены наиболее тяжелые повреждения. Диагноз должен быть установлен по максимально достигнутой степени повреждений [21, 22].

Заключение

Цервикальный скрининг позволяет снизить риск РШМ благодаря цитологическому исследованию ШМ, однако решающее значение в постановке правильного диагноза принадлежит гистологическому исследованию, так как его результат определяет выбор метода лечения.

Сравнительный анализ результатов проведенного нами исследования показал, что во всех группах имели место случаи гипо- и гипердиагностики при цитологическом исследовании, однако существенное расхождение диагнозов, влияющее на тактику лечения, было выявлено только в 6,9% случаев.

Для полной верификации диагноза целесообразным является поиск новых молекулярно-генетических, липидомных биомаркеров ранней и дифференциальной диагностики степени тяжести предраковых заболеваний ШМ, ассоциированных с ВПЧ.

В последние годы большой интерес представляют появившиеся исследования, предметом изучения которых являются геном и транскриптом человека [23]. В частности, очень актуальны работы по поиску липидомных маркеров в качестве диагностических и прогностических [24, 25]. Липидомика – это системный анализ липидов и активно взаимодействующих с ними различных молекул. Липидомный анализ неопластически измененных тканей ШМ с помощью метода масс-спектрометрии рассматривается как высокоинформативный метод поиска биомаркеров ВПЧ-ассоциированных заболеваний ШМ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

1. Stewart BW, Wild CP. *World Cancer Report*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 2014.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена; 2018 [Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. *Malignant neoplasms in Russia in 2016 (morbidity and mortality)*. Moscow, 2018 (in Russian)].
3. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cancer. Russian Federation: *Human Papillomavirus and Related Cancers, Fact Sheet 2016*. Available at: <http://www.hpvcentre.net>. Accessed: 15.12.2016.
4. Sasieni PD. *Int J Cancer* 2009; 124: 461–4. DOI: 10.1111/1471-0528.13719
5. Sodhani P, Singh V, Das DK, Bhambhani S. *Cytological correlation as a measure of quality assurance of a cytology laboratory*. *Cytopathology* 1997; 8: 103–7.

6. Crasta JA, Chaitra V, Simi CM, Correa M. *An audit of cervicovaginal cytology in a teaching hospital: are atypical glandular cells under-recognised on cytological screening?* *J Cytol* 2009; 26: 69–73.
7. Alanbay I, Öztürk M, Firatlıgil FB, et al. *Cytological discrepancies of cervico-vaginal smears and HPV status*. *Ginekol Pol* 2017; 88: 235–8.
8. Crothers BA, Jones BA, Cahill LA, et al. *Quality improvement opportunities in gynecologic cytologic-histologic correlations: findings from the College of American Pathologists Gynecologic Cytopathology Quality Consensus Conference working group 4*. *Arch Pathol Lab Med* 2013; 137 (2): 199–213. DOI: 10.5858/arpa.2012-0250-OA; PMID: 23368862
9. Gupta R, Hariprasad R, Dhanasekaran K, et al. *Reappraisal of cytology-histology correlation in cervical cytology based on the recent American Society of Cytopathology guidelines (2017) at a cancer research centre*. *Cytopathology* 2020; 31: 53–8. DOI: 10.1111/cyt.12774
10. Joste NE, Crum CP, Cibas ES. *Cytologic/histologic correlation for quality control in cervicovaginal cytology. Experience with 1,582 paired cases*. *Am J Clin Pathol* 1995; 103 (1): 32–4. DOI: 10.1093/ajcp/103.1.32
11. Sritipsukho P, Thaweekul Y. *Accuracy of visual inspection with acetic acid (VIA) for cervical cancer screening: a systematic review*. *J Med Assoc Thai* 2010; 93 (Suppl. 7): S254–61.
12. Bergeron C, von Knebel Doeberitz M. *The Role of Cytology in the 21st Century: The Integration of Cells and Molecules*. *Acta Cytol* 2016; 60 (6): 540–2. DOI: 10.1159/000449402
13. Chen C, Yang Z, Li Z, Li L. *Accuracy of several cervical screening strategies for early detection of cervical cancer: a meta-analysis*. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22 (6): 908–21. DOI: 10.1097/IGC.0b013e318256e5e4
14. Monsonego J. *Prevention of cervical cancer: screening, progress and perspectives*. *Presse Med* 2007; 36 (1 pt. 2): 92–111.
15. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, et al. *Fiveyear risk of CIN 3+ and cervical cancer among women with HPV testing of ASC-US Pap results*. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 17: 36–42.
16. Ciavattini A, Clemente N, Tsiroglou D, et al. *Follow up in women with biopsy diagnosis of cervical low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL): how long should it be?* *Arch Gynecol Obstet* 2017; 295 (4): 997–1003. DOI: 10.1007/s00404-017-4335-7
17. Arbyn M, Xu L, Verdoodt F, et al. *Genotyping for Human Papillomavirus Types 16 and 18 in Women With Minor Cervical Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis*. *Ann Intern Med* 2017; 166 (2): 118–27.
18. Castle PE, Schiffman M, Wheeler CM, Solomon D. *Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia grade 2*. *Obstet Gynecol* 2009; 113 (1): 18–25.
19. Reuschenbach M, Wentzensen N, Dijkstra MG, et al. *p16INK4a immunohistochemistry in cervical biopsy specimens: A systematic review and meta-analysis of the interobserver agreement*. *Am J Clin Pathol* 2014; 142 (6): 767–72. DOI: 10.1309/AJCP3TPHV4TRIZEK
20. Gurrola-Díaz CM, Suárez-Rincón AE, Vázquez-Camacho G, et al. *p16INK4a immunohistochemistry improves the reproducibility of the histological diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia in cone biopsies*. *Gynecol Oncol* 2008; 111 (1): 120–4. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.06.032
21. Короленкова Л.И. *Цервикальные трапеэпителиальные неоплазии и ранние формы рака шейки матки: клинико-морфологическая концепция цервикального канцерогенеза*. М., 2017 [Korolenkova L.I. *Cervical traepithelial neoplasias and early forms of cervical cancer: clinical and morphological concept of cervical carcinogenesis*. Moscow, 2017 (in Russian)].
22. Короленкова Л.И., Ермилова В.Д. *Зона трансформации шейки матки как объект канцерогенного действия вирусов папилломы человека при возникновении CIN и инвазивного рака – отражение в клинике*. *Архив патологии*. 2011; 73 (6): 33–7 [Korolenkova L.I., Ermilova V.D. *Zona transformatsii sheiki matki kak ob"ekt kantserogenogo deistviia virusov papillomy cheloveka pri vozniknovenii CIN i invazivnogo raka – otrazhenie v klinike*. *Arkhiv patologii*. 2011; 73 (6): 33–7 (in Russian)].
23. Nilsson K, Norberg C, Mossberg AK, Schwartz S. *HPV16 E5 is produced from an HPV16 early mRNA spliced from SD226 to SA3358*. *Virus Res* 2017; 244: 128–36.
24. Некрасова М.Е., Стародубцева Н.Л., Чаговец В.В. и др. *Липидомика: новые перспективы поиска маркеров неоплазий*. Аку-

шерство и гинекология. 2017; 3: 34–40 [Nekrasova M.E., Starodubtseva N.L., Chagovets V.V. et al. Lipidomika: novye perspektivy poiska markerov neoplazii. Akusherstvo i ginekologiya. 2017; 3: 34–40 (in Russian)].

25. Tokareva AO, Chagovets VV, Starodubtseva NL, et al. Feature selection for OPLS-DA discriminant analysis of cancer tissue lipidomics data. *JMS* 2019. DOI: 10.1002/jms.4457

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Аттоева Джамиля Исмаиловна – аспирант ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: attoevadjamiya@gmail.com

Асатурова Александра Вячеславовна – д-р мед. наук, зав. 1-м патологоанатомическим отд-нием ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: a_asaturova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0001-8739-5209

Назарова Нисо Мирзоевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: grab2@yandex.ru

Прилепская Вера Николаевна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе, зав. научно-поликлиническим отд-нием ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», засл. деятель науки РФ. E-mail: v_prilepskaya@oparina4

Стародубцева Наталия Леонидовна – канд. биол. наук, зав. лаб. протеомики репродукции человека ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: n_starodubtseva@oparina4.ru

Шешко Полина Леонидовна – онколог, акушер-гинеколог отд-ния инновационной онкологии и гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: Dr.sheshko@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3905-8026

Уруймагова Ада Тимуровна – аспирант ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: ada.uruimagova@yandex.ru

Djamiya I. Attoeva – Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: attoevadjamiya@gmail.com

Alexandra V. Asaturova – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: a_asaturova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0001-8739-5209

Niso M. Nazarova – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: grab2@yandex.ru

Vera N. Prilepskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: v_prilepskaya@oparina4

Nataliia L. Starodubtseva – Cand. Sci. (Biol.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: n_starodubtseva@oparina4.ru

Polina L. Sheshko – oncologist, obstetrician-gynecologist, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: Dr.sheshko@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3905-8026

Ada T. Uruimagova – Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: ada.uruimagova@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.02.2021