

ЦИТОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Душкин А.Д.¹, Афанасьев М.С.², Затевалов А.М.³, Алёшкин В.А.³, Миронов А.Ю.³, Афанасьев С.С.³, Несвижский Ю.В.², Борисова О.Ю.³, Гришачёва Т.Г.⁴, Караулов А.В.²

ЦИФРОВОЙ АНАЛИЗ И КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЙ ПОВЕРХНОСТИ ШЕЙКИ МАТКИ ПРИ ДИСПЛАЗИИ

¹Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы, 111123, Москва;

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, 119991, Москва;

³Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, 125212, Москва;

⁴Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова Минздрава РФ, 197022, Санкт-Петербург

Цель исследования – провести количественную оценку изменений поверхности шейки матки при дисплазии с использованием цифрового анализа и компьютерных технологий. Диагностическая кольпоскопия с видеофиксацией проведена 90 пациенткам с дисплазиями лёгкой (CIN1), средней (CIN2, тяжёлой (CIN3) степени, в возрасте от 21 до 52 лет (средний возраст 33,9±8,13 лет). Предложенный алгоритм цифрового анализа выявил значения, которые помогают в классификации на до цитологическом и до молекулярно-генетическом этапах обследования пациента. Технический результат, получаемый с помощью предложенной методики, позволяет выявлять состояние поверхности шейки матки посредством объективной количественной оценки выраженности местных проявлений дисплазии. Значения для IndGV классифицируются в соответствии с типами дисплазии шейки матки по системе классификации CIN и степенями тяжести. Лёгкая степень дисплазии (CIN1) имеет IndGV=8,5, средняя степень дисплазии (CIN2) – IndGV=13, тяжёлая степень дисплазии (CIN3) имеет IndGV=15,6. Площадь поражённой поверхности шейки матки при CIN1 (IndInt=0,17), CIN2 (IndInt=0,19), CIN3 (IndInt=0,22). Степень выраженности изменений имеет прямую зависимость с диапазоном изменения значений серого цвета, что и позволяет провести количественную классификацию при цифровом анализе. Методика выполняется в режиме реального времени и не требует значительных материальных вложений, что позволяет использовать её после проведения клинического осмотра и прогнозировать дальнейшее ведение пациентки.

Ключевые слова: цифровой анализ; дисплазия шейки матки; количественный подход.

Для цитирования: Душкин А.Д., Афанасьев М.С., Затевалов А.М., Алёшкин В.А., Миронов А.Ю., Афанасьев С.С., Несвижский Ю.В., Борисова О.Ю., Гришачёва Т.Г., Караулов А.В. Цифровой анализ и количественная оценка изменений поверхности шейки матки при дисплазии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66 (7): 417-421.

DOI: <http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-7-417-421>

Dushkin A.D.¹, Afanasiev M.S.², Zatevalov A.M.³, Aleshkin V.A.³, Mironov A.Yu.³, Afanasiev S.S.³, Nesvizhsky Yu.V.², Borisova O.Y.³, Grishacheva T.G.⁴, Karaulov A.V.²

DIGITAL ANALYSIS AND QUANTITATIVE ASSESSMENT OF THE CERVICAL SURFACE WITH DYSPLASIA

¹The Loginov Moscow Clinical Scientific Center is State Institution funded by Moscow Health Department, Moscow, Russian Federation;

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation;

³G. N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation;

⁴First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Saint Petersburg, Russian Federation

The investigation aims – a quantitative assessment of cervical surface changes with digital analysis and computer technologies in dysplasia. Colposcopy was made in 90 women from 21 to 52 years (avr. age 33,9±8,13 y.o.) with mild epithelial dysplasia (CIN1), moderate dysplasia (CIN2), severe dysplasia (CIN3). The algorithm detected indicators which provide the cervical dysplasia classification on pre cytological and pre molecular-genetic patients investigations. The outcome of an algorithm was the identification of the cervix surface condition severity by an objective quantification. The cervical dysplasia type (CIN) was classified as IndGV values. The mild dysplasia (CIN1) had IndGV=8,5, moderate dysplasia (CIN2) – IndGV=13, severe dysplasia (CIN3) – IndGV=15,6. The cervical affected surface area (IndInt) equalled 0,17 in CIN1, 0,19 in CIN2, 0,22 in CIN3. A change severity has a direct relation with a grey color value. It demonstrates quantify classification in digital analysis. The algorithm is used in real-time mode and no requires considerable material outlays. This makes it possible to use an algorithm after clinical examination and predict patient management.

Key words: digital analysis; cervical dysplasia; quantitative approach.

For citation: Dushkin A. D., Afanasiev M. S., Zatevalov A. M., Aleshkin V. A., Mironov A. Yu., Afanasiev S. S., Nesvizhsky Yu. V., Borisova O. Y., Grishacheva T. G., Karaulov A. V. Digital analysis and quantitative assessment of the cervical surface with dysplasia. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2021; 66 (7): 417-421 (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-7-417-421>

For correspondence: Dushkin A. D., resident of the oncology department, e-mail: alex.duschkin2013@yandex.ru

Для корреспонденции: Душкин Александр Дмитриевич, клинический ординатор; ee-mail: alex.duschkin2013@yandex.ru

Information about authors:

Dushkin A. D., <https://orcid.org/0000-0002-8013-5276>;
Afanasiev M. S., <https://orcid.org/0000-0002-5860-4152>;
Zatevalov A. M., <http://orcid.org/0000-0002-1460-4361>;
Алешкин В.А., <https://orcid.org/0000-0002-2701-431X>;
Mironov A. Yu., <http://orcid.org/0000-0002-8544-5230>;
Afanasiev S. S., <https://orcid.org/0000-0001-6497-1795>;
Nesvizhsky Yu. V., <http://orcid.org/0000-0003-0386-3883>;
Borisova O. Yu., <https://orcid.org/0000-0001-6316-5046>;
Grishacheva T. G., <https://orcid.org/0000-0002-9515-914X>;
Karaulov A. V., <https://orcid.org/0000-0002-1930-5424>.

Conflict of interest. *The authors declare no conflict of interest.*

Acknowledgement. *The study had no sponsorsupport.*

Received 23.11.2020
Accepted 30.11.2020

Введение. Дисплазия шейки матки (ШМ) относится к предраковым изменениям и представляет собой изменения клеточного строения, нарастание атипизма клеток. Такое состояние называют цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN) – изменения, происходящие в пределах эпителиального пласта и не нарушающие целостности базальной мембраны. В мире ежегодно диагностируют более 30 млн случаев лёгкой дисплазии ШМ и более 10 млн случаев с тяжёлой степенью дисплазии ШМ [15]. По данным ВОЗ на 2018 г. приблизительно 311 тыс. женщин умерло от рака ШМ [11]. В 2018 году во всем мире зарегистрировано 569 847 новых случаев. Из них 4,07% приходится на возраст от 5 до 29 лет, 53,85% от 30 до 54 лет, 42,07% 55 лет и старше [12]. На 2017 год приходится 17 576 новых случаев рака ШМ по данным онкорегистра. Дисплазия ШМ в большинстве случаев протекает бессимптомно и обнаруживается при исследовании мазка по Папаниколау (ПАП-тест). ПАП-тест и жидкостная цитология с использованием различных систем, в том числе CytoScreen (автоматическое приготовление, окрашивание, оценка препарата) относится к цитологическим методам определения состояния ШМ. Приблизительно 10% цитологических мазков являются неадекватными, что связано с ошибками в технике взятия материала и приготовления [16, 17]. Материал получают с использованием цитощётки при скрининге или с диагностической целью, в том числе во время диагностической кольпоскопии. Интерпретация результатов происходит в соответствии с морфологией клеток [9]. Чувствительность и специфичность методики составляет 53-74% и 63,2-97%, соответственно [13].

Фон для дисплазии могут создавать урогенитальные инфекции, различные механические и физические воздействия. Вирус папилломы человека (ВПЧ) является основной причиной развития дисплазии и рака шейки матки. Для выявления папилломавирусной инфекции используют метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), а определения вирусной нагрузки – метод «гибридного захвата» – Digene-тест [10]. При положительном результате указывают клинически значимую концентрацию 13 типов ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР), в копиях ДНК ВПЧ на 1 мл образца. Отрицательный результат практически исключает присутствие CIN2/3 [18]. Чувствительность

и специфичность методики ПЦР диагностики составляет 99% и 78%, соответственно [14]. Комбинация ПАП-теста и Digene-теста является «золотым» стандартом в диагностике ВПЧ-ассоциированной дисплазии ШМ [8]. Лечение дисплазии ШМ осуществляют инвазивными и неинвазивными методиками, одной из которых является фотодинамическая терапия.

Заподозрить патологию шейки матки позволяет диагностическая кольпоскопия [7]. Диагностическая кольпоскопия включает проведение пробы с 3-5% раствором уксусной кислоты и пробы Шиллера с раствором Люголя [8]. Уксусная кислота позволяет выявлять патологию ШМ, формируя ацетобелый эпителий (АБЭ). АБЭ может быть проявлением не только дисплазии, но и атрофического или метаплазированного эпителия. Раствор Люголя окрашивает зрелые клетки поверхностного слоя равномерно в тёмно-коричневый цвет. Чёткость очерченных контуров и интенсивность окрашивания эпителия считают подозрительной в отношении клеточной атипии. Кольпоскопическое исследование позволяет дифференцировать визуальные изменения нормальных клеток эпителия от различных патологических процессов ШМ и даёт возможность наблюдать за динамикой течения заболевания. Существенным недостатком данной методики является субъективная оценка видимых изменений на поверхности шейки матки.

Цифровой анализ изображений – анализ, в котором используются вычислительные мощности графического процессора видеокарты персонального компьютера и специализированное программное обеспечение для загрузки и обработки видео-/фотоматериалов. Применение данных методик находит место в медицинской практике, для количественной оценки атипичных клеток и тканей. Современные видеофиксирующие инструменты с высоким разрешением линз переводят изображения в различные форматы для анализа с помощью программного обеспечения (ПО). Видеокольпоскоп позволяет проводить диагностическую кольпоскопию с одновременной видеофиксацией. Такая методика снижает время создание стека изображений для цифровой обработки и анализа. Цифровую обработку проводят с использованием различных программ, одной из которых является ImageJ [3]. Комбинация вычислительных мощностей

графического процессора и внутренних алгоритмов ПО минимизирует влияние субъективной оценки при постановке диагноза. ПО находится в свободном доступе и не требует финансовых вложений для установки на персональный компьютер.

Цель исследования – провести количественную оценку изменений поверхности шейки матки при дисплазии с использованием цифрового анализа и компьютерных технологий.

Материал и методы. Диагностическая кольпоскопия с видеофиксацией проведена 90 пациенткам с дисплазиями лёгкой (CIN1), средней (CIN2), тяжёлой (CIN3) степени, в возрасте от 21 до 52 лет (средний возраст 33,9±8,13 лет). Видеокольпоскоп Kernel KN-2200-A делает видеозапись в высоком качестве цифрового разрешения Full HD (1920×1080), которую в последующем используют для создания изображений высокой чёткости и выгрузки в программу ImageJ. Степень дисплазии определяют с использованием «золотого» стандарта диагностики – ПАП-тест и Digene-тест. Проведён цифровой анализ 90 изображений после проведённой диагностической кольпоскопии с уксусной пробой. Каждое изображение выгрузили в ПО ImageJ. ПО ImageJ установлена на персональный компьютер MacBook Pro (16-inch, 2019), процессор Intel Core i9 – 8 ядер, 2,3 ГГц, 16 Гб оперативной памяти DDR4, графический процессор – AMD Radeon Pro 5500M 4 GB. Файлы переводили в 8-битный формат и проводили оценку значений серого цвета (0 – чёрный и 255 – белый). Значение серого цвета количественно определяет интенсивность изменений АБЭ. После перевода в 8-битный формат, выделяют область ШМ на всем изображении. Функция Auto Threshold в ПО ImageJ производит автоматический подсчёт значений серого цвета на выделенной области. В соответствии со значениями интенсивности серого цвета отсекаются значения нормального эпителия поверхности ШМ. Функция Measure ПО ImageJ производит автоматизированный подсчёт % АБЭ от общей площади в соответствии со значениями серого цвета. Данная функция автоматизированного подсчёта производит подсчёт общей площади выделенной области, среднее значение серого цвета АБЭ, минимальное и максимальное значение серого. Разница между максимальным и минимальным значением определена как диапазон изменений серого цвета. Опираясь на значения, полученные автоматизированным подсчётом, выведе-

ны формулы (1, 2), позволяющие оценить течение дисплазии ШМ.

$$\text{IndInt} = \frac{\%Area}{\frac{100}{Area}}, \quad (1)$$

где IndInt – индекс интенсивности поражённой области;

Area – общая площадь поверхности шейки матки;

%Area – процент поражённой области поверхности шейки матки.

$$\text{IndGV} = \text{IndInt} \times \text{dGV}, \quad (2)$$

где IndGV – индекс интенсивности единый;

IndInt – индекс интенсивности поражённой области;

dGV – диапазон изменений серого цвета.

Статистический анализ полученных значений проводили с использованием программного обеспечения Microsoft Office 365 пакет Excel, статистические пакеты Rstudio программного обеспечения PyCharm v. 2020.1.3 [2,6]. Статистическую обработку данных производили методом ANOVA с использованием доверительных интервалов (CI95%) и значением Р-критерия ($p < 0,05$). Для проведения цифрового анализа использовали программное обеспечение ImageJ [3] и персональный компьютер MacBook Pro (16-inch, 2019), процессор Intel Core i9 – 8 ядер, 2,3 ГГц, 16 Гб оперативной памяти DDR4, графический процессор – AMD Radeon Pro 5500M 4 GB. Достоверность различий между группами для IndGV оценивалась с помощью метода ANOVA с использованием F-критерия, который может быть применён для определения статистической значимости различий между группами. Метод выбран из-за того, что его считают робастным и он может работать даже в ситуациях, когда некоторые условия нарушаются [5].

Результаты. Цифровой анализ визуальных изменений показал, что IndInt для CIN1, CIN2, CIN3 имеет статистически значимые различия, представленные в табл. 1, которые можно охарактеризовать количественно. Внутри групп значения для IndInt до ФДТ: CIN1 (CI95%=0,0826-0,1045; SD=0.025; $p=0,0116$), CIN2 (CI95%=0,0867-0.113; SD=0.03; $p=0.0114$), CIN3 (CI95%=0,1-0.123; SD=0,025; $p=0.0117$) в соответствии с критериями описательной статистики. Внутри групп значения для IndInt после ФДТ: CIN1 (CI95%=0,0115-0,0235; SD=0,0137; $p=0,0064$), CIN2 (CI95%=0,013-0,0234; SD=0,012; $p=0,0057$), CIN3 (CI95%=0,0146-0,0237; SD=0,0104; $p=0,0032$) в соответствии с критериями описательной статистики. Оценку различий между двумя выборками (до и после ФДТ) определяли

Таблица 1

Индекс интенсивности для CIN1, CIN2, CIN3

Показатели	CIN1	CIN2	CIN3
Mean	0.17	0.19	0.22
SD	0.041	0.04	0.047
CI(95%)нижнее	0.15	0.175	0.21
CI(95%)верхнее	0.18	0.2	0.24

Примечание. Здесь и в табл. 2,3: Mean – среднее значение, SD – стандартное отклонение, CI95% – доверительный интервал.

Данные для IndGV внутри групп

Показатели	CIN1	CIN2	CIN3
Mean	8.5	13	15.6
SD	3.4	4.4	5.5
CI(95%)левое	7.28	11.5	13.38
CI(95%)правое	9.77	14.6	17.8

Примечание. Здесь и в табл. 4: CIN – цервикальная интраэпителиальная неоплазия.

ANOVA для IndGV (CIN1-CIN2, CIN2-CIN3, CIN1-CIN3)

Показатели	Между CIN1 и CIN2	Между CIN2 и CIN3	Между CIN1 и CIN3
F-критерий	20.57	3.35	30.93
F критическое	4.012	4.012	4.012
P-значение	0.00028	0.072	0.000065

при помощи t-критерия Стьюдента. Значения t-теста для выборки CIN1 ($t=2,67, p=0,0113$), для CIN2 ($t=2,54, p=0,0155$), CIN3 ($t=3,45, p=0,00114$).

Значения, полученные для групп с CIN1 (IndInt=0,17), CIN2 (IndInt=0,19), CIN3 (IndInt=0,22) имеют отличия, которые позволяют судить о различной площади поражённой поверхности шейки матки. Последующим перемножением индекса интенсивности поражённой области и диапазона значений серого цвета можно получить значение IndGV – индекс интенсивности единый. IndGV позволяет судить о степени тяжести патологического процесса. Для оценки значимости значений IndGV – CIN1, IndGV – CIN2, IndGV – CIN3, использованы методы описательной статистики (табл. 2) и ANOVA (табл. 3). Статистически значимые различия выявлены между группами CIN1-CIN2 (CI95% 7,28-9,77, $p=0,00028$) и CIN1-CIN3 (CI95% 11,5-14,6, $p=0,000065$). Между группой CIN2-CIN3 (CI95% – 13,38-17,8, $p=0,072$) статистически менее значимо, но различия все равно присутствуют.

Заключение. Предложенный алгоритм цифрового анализа выявил значения, которые помогают в классификации на доцитологическом и домолекулярно-генетическом этапах обследования пациента. Технический результат, получаемый с помощью предложенной методики, позволяет выявлять состояние поверхности шейки матки посредством объективной количественной оценки выраженности местных проявлений дисплазии. Значения для IndGV классифицируют в соответствии с типами дисплазии шейки матки по системе классификации CIN и степенями тяжести. Лёгкая степень дисплазии (CIN1) имеет IndGV=8,5, средняя степень дисплазии (CIN2) – IndGV=13, тяжёлая степень дисплазии (CIN3) имеет IndGV=15,6. Площадь поражённой поверхности шейки матки при CIN1 (IndInt=0,17), CIN2 (IndInt=0,19), CIN3 (IndInt=0,22). Степень выраженности изменений имеют прямую зависимость с диапазоном изменения значений серого

цвета, что и позволяет провести количественную классификацию при цифровом анализе. Методика происходит в режиме реального времени и не требует значительных материальных вложений, что позволяет использовать её после проведения клинического осмотра и прогнозировать дальнейшее ведение пациентки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1-13, 17 см. REFERENCES)

14. Комарова Е.В., Минкина Г.Н., Гаврикова М.В., Храмова О.К. Вирус папилломы человека – тестирование и генотипирование интраэпителиальных неоплазий. *Медицина критических состояний*. 2010; 1(1): 54-61.
15. Протасова А.Э., Дзюбий Т.И., Раскин Г.А., Тапильская Н.И., Зазерская И. Е., Хаджиева Э. Д. Дисплазия шейки матки – этиопатогенез, диагностика, оптимальная тактика лечения: учебное пособие. СПб; 2014.
16. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руководство для практикующих врачей. Роговская С. И., Липовая Е. В., ред. М.: Редакция журнала Status Praesens; 2014.
18. Адамян Л.В., Артымук Н.В., Ашрафян Л.А., Баранов И.И., Байрамова Г.Р. и др. Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака: клинические рекомендации. Письмо Минздрава РФ от 02.11.2017 г. № 15-4.10.2-7676.

REFERENCES

1. Boone J.D., Erickson B.K., Huh W.K. New insights into cervical cancer screening. *Journal of Gynecologic Oncology*. 2012; 23(4): 282-7. doi:10.3802/jgo.2012.23.4.282.
2. JetBrains, 2017. Pycharm. [online] JetBrains. Available at: <<https://www.jetbrains.com/pycharm/>> [Accessed 11 April 2017].
3. Rasband W.S. ImageJ, U. S. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA, <https://imagej.nih.gov/ij/>, 1997-2018.
4. Nayar R., Wilbur D. C. The Pap test and Bethesda 2014. *Cancer Cytopathology*. 2015; 123(5): 271-81. doi: 10.1002/cncy.21521.

5. Boslaugh S. *Statistics in a Nutshell*. 2nd ed.. Publisher(s): O'Reilly Media, Inc.; 2012. ISBN: 9781449361129.
6. Ross I., Gentleman R. R. A Language for Data Analysis and Graphics. *Journal of Computational and Graphical Statistics*. 1996; 5(3): 299-314. doi: 10.2307/1390807.
7. Waxman A.G., Conageski C., Silver M.I., Tedeschi C., Stier E.A., Apgar B. et al. . ASCCP Colposcopy Standards: How Do We Perform Colposcopy? Implications for Establishing Standards. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2017; 21(4): 235-41. doi: 10.1097/LGT.0000000000000336.
8. World Health Organization. *Comprehensive Cervical Cancer Control*. Geneva. 2014. 366-78. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/144785/1/9789241548953_eng.pdf?ua=1.
9. Dhakal R., Makaju R., Sharma S., Bhandari S., Shrestha S., Bastakoti R. Correlation of Cervical Pap Smear with Biopsy in the Lesion of Cervix. *Kathmandu University medical journal (KUMJ)*. 2016; 14(55): 254-7.
10. Gillio-Tos A., De Marco L., Carozzi F. M., Del Mistro A., Girlando S., Burrioni E. et al. Clinical impact of the analytical specificity of the hybrid capture 2 test: data from the New Technologies for Cervical Cancer (NTCC) study. *Journal of Clinical Microbiology*. 2013;51(9):2901-2907. doi:10.1128/JCM.01047-13.
11. World Health Organization; 2018. URL: https://www.who.int/health-topics/cervical-cancer#tab=tab_1.
12. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2018. URL: <https://www.iarc.fr/>.
13. Mayrand M. H., Duarte-Franco E., Coutlée F. et al. Randomized controlled trial of human papillomavirus testing versus Pap cytology in the primary screening for cervical cancer precursors: design, methods and preliminary accrual results of the Canadian cervical cancer screening trial (CCCaST). *International Journal of Cancer*. 2006; 119(3):615-23. doi:10.1002/ijc.21897.
14. Komarova E.V., Minkina G.N., Gavrikova M.V., Khramova O.K. Human papillomavirus – testing and genotyping of intraepithelial neoplasias. *Meditsina kriticheskikh sostoyaniy*. 2010; 1(1): 54-61. (in Russian)
15. Protasova A.E., Dzyubiy T.I., Raskin G.A., Tapilskaya N.I., Zazerskaya I.E., Khadzhieva E.D. Cervical dysplasia – etiopathogenesis, diagnosis, optimal treatment tactics [Displaziya sheyki matki – etiopatogenez, diagnostika, optimal'naya taktika lecheniya uchebnoe posobie]. St.Petersburg; 2014. (in Russian)
16. Cervix, vagina, vulva. Physiology, pathology, colposcopy, aesthetic correction: guideline for medical doctors. Rogovskaya S. I., Lipovoy E. V., eds.; Moscow: Editorial office Status Praesens; 2014. (in Russian)
17. Nayr R., Wilbur D. C. The Pap Test and Bethesda 2014. *Acta Cytologica*. 2015; 59(2): 121-32. doi: 10.1159/000381842.
18. Adamyan L.V., Artymuk N.V., Ashrafyan L.A., Baranov I.I., Bayramova G.R. et al. Benign and premalignant cervical diseases from the perspective of cancer prevention: clin. Guidelines. *Pis'mo Minzdrava RF ot02.11. 2017; 15-4.10.2-7676*. (in Russian)

Поступила 23.11.20
Принята к печати 30.11.20