

Практические аспекты реализации скрининга на выявление злокачественных новообразований шейки матки при проведении диспансеризации определенных групп взрослого населения

О. Б. Кулешова*, Э. А. Домонова, Т. Н. Романюк,
А. Н. Герасимов, Е. М. Воронин, В. Г. Акимкин

ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии»
Роспотребнадзора, Москва

Резюме

Актуальность. Глобальная стратегия, направленная на борьбу с раком шейки матки (РШМ), включает активное внедрение программ первичной, вторичной и третичной профилактики. В Российской Федерации скрининг на выявление злокачественных новообразований шейки матки проводится при обращении женщин к профильным специалистам, а также организовано при проведении профилактических осмотров и диспансеризации определенных групп взрослого населения. Изучение структуры популяции циркулирующих типов вируса папилломы человека (ВПЧ), оценка эффективности рекомендованных диагностических схем позволит совершенствовать направления борьбы с заболеванием и внедрить оптимальные профилактические решения. **Цель.** Ретроспективный анализ эффективности скрининга на выявление злокачественных новообразований шейки матки, проводимого при диспансеризации в одном из учреждений Москвы. **Материалы и методы.** За пятилетний период наблюдения (2017–2021 гг.) обследовано 1068 женщин в возрасте от 20 до 81 года ($M = 37,82$, $Me = 35$, $IQR\ 27–47$ лет) одного учреждения Москвы. За основу скрининга взята модель ко-тестирования: жидкостная цитология с окрашиванием микропрепарата шейки матки по Папаниколу и классификацией результата исследования по системе Бетесда и ВПЧ-тест в формате ПЦР-РВ с количественным определением ДНК ВПЧ 14 типов (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68). **Результаты.** Распространенность ВПЧ 14 онкогенных типов составила 14,87% (95% ДИ: 12,86–17,13%), наиболее часто встречались 16 (16,98%), 31 (14,47%), 52 (13,21%). Определены типы ВПЧ с наибольшим относительным риском персистенции: 33, 58, 45, 52 ($p < 0,05$). Частота выявления ВПЧ зависела от возраста обследуемых женщин и была наибольшей в возрастной группе 20–29 лет (25,58%). Базовый уровень распространенности составил 11,82% (ДИ 95%: 9,98–13,94%). Всего выявлено 6 случаев HSIL, ассоциированных с ВПЧ 16 и 31 типов, 4/6 – у женщин моложе 30 лет. С увеличением концентрации ДНК ВПЧ возрастает вероятность обнаружения интраэпителиальных поражений шейки матки: 23,65% и 66,67% при вирусной нагрузке 4,0–6,0 Ig копий/ 10^5 клеток человека и $> 6,0$ Ig копий/ 10^5 клеток человека соответственно. **Заключение.** Подтверждена целесообразность применения ВПЧ-теста при скрининге на выявление злокачественных новообразований шейки матки при проведении диспансеризации определенных групп взрослого населения с учетом преимуществ типирования и количественного определения ДНК ВПЧ, а также необходимость рассмотрения вопроса снижения рекомендуемого возраста начала проведения ВПЧ-тестирования.

Ключевые слова: ВПЧ, скрининг, диспансеризация, РШМ, распространенность, ВПЧ-тестирование
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Кулешова О. Б., Домонова Э. А., Романюк Т. Н. и др. Практические аспекты реализации скрининга на выявление злокачественных новообразований шейки матки при проведении диспансеризации определенных групп взрослого населения. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(4):75-85. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-75-85>

Благодарность

Авторы приносят искреннюю благодарность сотрудникам клинико-диагностической лаборатории ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора за проведение цитологических исследований; статистику научной группы математических методов и эпидемиологического прогнозирования ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора М. И. Дубровиной за помощь в работе с базой данных «Распространенность вируса папилломы человека различного канцерогенного риска среди населения Московского региона».

* Для переписки: Кулешова Ольга Борисовна, научный сотрудник отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а. +7 (495) 974-96-46, kuleshova.o@cmd.su. ©Кулешова О. Б. и др.

Practical Aspects of the Implementation of Screening for the Detection of Malignant Neoplasms of the Cervix during the Medical Examination

OB Kuleshova**, EA Domonova, TN Romanuk, AN Gerasimov, EM Voronin, VG Akimkin
Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

Abstract

Relevance. The global strategy for cervical cancer elimination includes the active implementation of primary, secondary and tertiary prevention programs. In the Russian Federation, screening for the detection of malignant neoplasms of the cervix is carried out while women contact specialists, as well as an organized procedure during preventive medical examinations of the certain groups of adults. The study of the population structure of circulating human papillomavirus (HPV) types, and evaluation of the effectiveness of the recommended diagnostic models will improve the direction of the fight against cervical cancer and introduce optimal preventive solutions. **Aim.** Retrospective analysis of screening effectiveness for the detection of malignant neoplasms of the cervix, carried out during the medical examination in one institution of Moscow. **Materials & methods.** The study examined 1068 women aged 20 to 81 years ($M = 37.82$, $Me = 35$, $IQR 27-47$ years) from one institution in Moscow over a 5-year follow-up period (2017–2021). The screening was based on the co-testing model: liquid-based cytology with Papanicolaou staining and classification according to the Bethesda system and quantitative Real Time HPV-test with determination of the 14 HPV DNA types (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, and 68). **Results.** The prevalence of the 14 HPV oncogenic types was 14.87% (95% CI: 12.86–17.13%), the most common were 16 (16.98%), 31 (14.47%), 52 (13.21%). The study determined HPV types with the highest relative risk of persistence: 33, 58, 45, and 52 ($p < 0.005$). The frequency of HPV detection depended on the age of the examined women and was the highest in the age group of 20–29 years (25.58%). The baseline prevalence was 11.82% (95% CI: 9.98–13.94%). 6 HSIL cases associated with HPV types 16 and 31 were identified. 4/6 were in women under 30 years. The probability of intraepithelial lesions of the cervix increased with an increase of HPV DNA concentration: 23.65% and 66.67% with a viral load of 4.0–6.0 lg copies per 10^5 human cells and > 6.0 lg copies per 10^5 human cells, respectively. **Conclusions.** The study confirmed the great value of HPV-test in screening for the detection of malignant neoplasms of the cervix during the medical examination of the certain groups of adult population, taking into account the advantages of typing and quantitative determination of HPV DNA, as well as the need to consider lowering of the recommended age for the start of HPV-testing.

Keywords: HPV, screening, medical examination, Cervical Cancer, prevalence, HPV-test
No conflict of interest to declare.

For citation: Kuleshova OB, Domonova EA, Romanuk TN, et al. Practical aspects of the implementation of screening for the detection of malignant neoplasms of the cervix during the medical examination of certain groups of the adult population Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2023;22(4):75-85 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-75-85>

Acknowledgment

Authors sincerely thank the staff of the clinical diagnostic laboratory of the Central Research Institute of Epidemiology for conducting cytological studies; M. I. Dubrovina, an statistician of the scientific group of mathematical methods and epidemiological forecasting of the Central Research Institute of Epidemiology for her help in working with the database «Prevalence of human papillomavirus of various carcinogenic risk among the population of the Moscow region».

Введение

В 2020 г. Всемирная организация здравоохранения призвала мировое сообщество интенсифицировать усилия по увеличению эффективности борьбы с раком шейки матки (РШМ), назвав это заболевание проблемой общественного здравоохранения [1]. ВОЗ обозначила глобальную стратегию, следование которой позволит снизить заболеваемость РШМ до минимальных значений (менее 4 случаев на 100 тыс. женщин) и считать заболевание полностью контролируемым. Основными задачами глобальной стратегии являются: первичная профилактика (охват вакцинацией не менее 90% девушек к 15-летнему возрасту), вторичная профилактика (охват скринингом не менее 70% женщин с использованием высокочувствительного теста как минимум дважды в течение жизни) и третичная профилактика

(эффективное лечение не менее 90% женщин с выявленным предраком и РШМ) [1].

На данный момент первичная профилактика (вакцинопрофилактика) не достигает нужного охвата, в особенности в странах с низким и средне-низким уровнем дохода населения [2].

Вторичная профилактика РШМ сводится к проведению скрининга. По мере увеличения количества данных и появления новых технологий модели проведения скрининга пересматривались мировым медицинским и научным сообществом несколько раз. Так, изначально практиковалась схема, основанная на первичном цитологическом исследовании фиксированного биоматериала, полученного методом соскоба со слизистой оболочки цервикального канала, окрашенного по Папаниколау, с последующей стратификацией результатов при помощи кольпоскопического обследования. Далее

* For correspondence: Kuleshova Olga B., scientific researcher in the Department of Molecular Diagnostics and Epidemiology Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia. +7 (495) 974-96-46, kuleshova.o@cmd.su. ©Kuleshova OB, et al.

фиксированный микропрепарат был заменен жидкостным микропрепаратом. Позднее ВПЧ-тест был рекомендован к применению на первой ступени скрининга совместно с цитологическим исследованием (ко-тестирование) у женщин начиная с 30-летнего возраста [3]. Дальнейшим этапом стало использование ВПЧ-тестирования на первом этапе скрининга с последующей сортировкой положительных результатов теста цитологическим методом [1,4,5].

Одной из стран с наиболее совершенной системой практической реализации современных достижений науки в области контроля РШМ признана Австралия. Благодаря раннему и масштабному внедрению массовой гендерно-нейтральной вакцинопрофилактики и организованного масштабного скрининга, основанного на первичном ВПЧ-тестировании, Австралия является флагманом эффективной борьбы с РШМ и имеет впечатляющие результаты, прогнозируя достижения заданного ВОЗ уровня заболеваемости в стране к 2035 г. [6].

Борьба с онкологическими заболеваниями, включая РШМ, в Российской Федерации рассматривается как неотъемлемая часть государственной политики в области здравоохранения, в том числе реализуемой в рамках одноименного федерального проекта [7]. Введение широкомасштабной вакцинации против ВПЧ в стране станет возможным после проведения клинических испытаний, регистрации и внедрения отечественной вакцины. До недавнего времени скрининг на РШМ проводился как оппортунистический для всех женщин в возрасте от 18 до 64 лет включительно и диспансерный (организованный) для определенных групп взрослого населения по схеме, основанной на первичном цитологическом исследовании микропрепарата шейки матки. В 2020 г. Минздравом России утверждены клинические рекомендации «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки», согласно которым регламентировано: для женщин 21–29 лет – цитологическое исследование микропрепарата шейки матки не реже 1 раза в 3 года, 30–65 лет – проведение цитологического исследования микропрепарата шейки матки и ВПЧ-тестирования 1 раз в 5 лет [8]. В настоящее время в Российской Федерации разработаны, зарегистрированы в установленном порядке и внедрены собственные методики для выполнения ВПЧ-тестирования (ВПЧ-тест на основе метода ПЦР-РВ). По результатам скрининга назначается дополнительное обследование и лечение согласно утвержденным протоколам [8]. Дальнейшее изучение структуры популяции циркулирующих ВПЧ и оценка эффективности рекомендованных схем диагностики для женского населения нашей страны позволит совершенствовать направления борьбы с заболеванием и внедрить оптимальные профилактические решения.

Цель исследования – ретроспективный анализ эффективности скрининга на выявление злокачественных новообразований шейки матки, проводимого при диспансеризации в одном из учреждений Москвы.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ данных скринингового обследования 1068 женщин на РШМ, полученных в рамках ежегодной диспансеризации сотрудников одного учреждения Москвы за пятилетний период (2017–2021 гг.). За основу скрининговой программы взята модель ко-тестирования, включающая выполнение цитологического исследования с использованием методики жидкостной цитологии с окрашиванием микропрепаратов шейки матки по Папаниколау (ПАП-тест) и классификацией результата исследования в соответствии с терминологической системой Бетесда (The Bethesda System – TBS, 2014 г.) и ПЦР-тестирования с выявлением и количественным определением ДНК ВПЧ 14 онкогенных типов (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68). ПЦР-тестирование проводилось в 2 этапа. На первом этапе применялся скрининговый тест, на втором – типирование выявленных положительных образцов.

Ко-тестирование проводилось всем участницам исследования независимо от возраста и данных анамнеза.

Критерием включения в исследование служило подписание добровольного информированного согласия на проведение обследования и использование полученных данных для статистической и аналитической обработки. Критерием исключения служила беременность.

Сопоставление результатов исследований и динамическое наблюдение проводилось в деперсонифицированном виде. Всем участницам исследования во время проведения осмотра врачом-гинекологом выполнено взятие соскоба со слизистой оболочки цервикального канала (эктоцервикс и эндоцервикс) с помощью щетки эндоцервикальной «Rovers Cervex-Brush Combi» («Rovers Medical Devices B.V.», Нидерланды) в вials с транспортной средой для жидкостной цитологии «BDSurePath» («BD Diagnostics», США). Взятие, транспортировку, хранение и предварительную обработку биологического материала осуществляли согласно методическим рекомендациям ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора [9].

Предварительная подготовка и окрашивание микропрепаратов шейки матки для цитологического исследования (жидкостного) проводились в аппарате «PrepStain» («BD Diagnostics», США), с использованием наборов расходных материалов и реагентов «BD Diagnostics», США.

ПЦР-исследование проведено с использованием наборов реагентов: «АмплиСенс® ВПЧ ВКР скрин-титр-14-FL», «АмплиСенс® ВПЧ ВКР

генотип-титр-FL» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, РФ). Экстракцию ДНК из образцов эпителиальных клеток выполняли с помощью комплекта реагентов «АмплиСенс® ДНК-сорб-Д» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, РФ). Проведение реакции и анализ результатов амплификации осуществляли на приборах с системой детекции флуоресцентного сигнала в режиме «реального времени»: «ДТпрайм» (ООО «НПО ДНК-Технология», РФ), «Rotor-Gene Q» («Qiagen», Германия) в соответствии с инструкцией производителей. При анализе учитывались только результаты, соответствующие критериям валидности по параметру качества взятия биологического материала в образце. Контроль качества взятия биологического материала оценивали согласно критериям: >500 клеток – адекватный образец; <500 клеток – неадекватный.

Для оценки распространенности ВПЧ и изучения структуры популяции вируса проводился учет данных только первого обследования участниц (n = 1068, возраст от 20 лет до 81 года). Для определения базового уровня распространенности ВПЧ проводили оценку данных первого обследования женщин с цитологическим заключением NILM (negative for intraepithelial lesion or malignancy – отсутствие

интраэпителиальных поражений) (n = 1024). Для оценки количественных закономерностей распределения ДНК ВПЧ проводился учет результатов ко-тестов (n = 2819), включающих данные повторных обследований одних и тех же женщин в разные годы, и распределение их на четыре группы в соответствии с цитологическим заключением: NILM; атипичные клетки неясного значения: ASCUS (atypical squamous cells of undetermined significance – атипичные клетки плоского эпителия неясного значения), AGC (atypical glandular cells – атипичные железистые клетки), ASC-H (atypical squamous cells can not exclude HSIL – атипичные клетки плоского эпителия, нельзя исключить тяжелое поражение); LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesions – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени); HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesions – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени). Оценка концентрации ДНК ВПЧ производилась в пересчете на 10^5 клеток человека, выраженной в логарифмах с основанием 10. При инфицировании несколькими типами ВПЧ учитывали их суммарную концентрацию. Для оценки персистенции ВПЧ (неблагоприятного прогностического фактора риска развития ВПЧ-ассоциированной злокачественной патологии) проводилось сравнение

Рисунок 1. Распространенность ВПЧ 14 онкогенных типов в зависимости от возраста обследованных женщин
Figure 1. The prevalence of HPV 14 oncogenic types depending on the age of the examined women

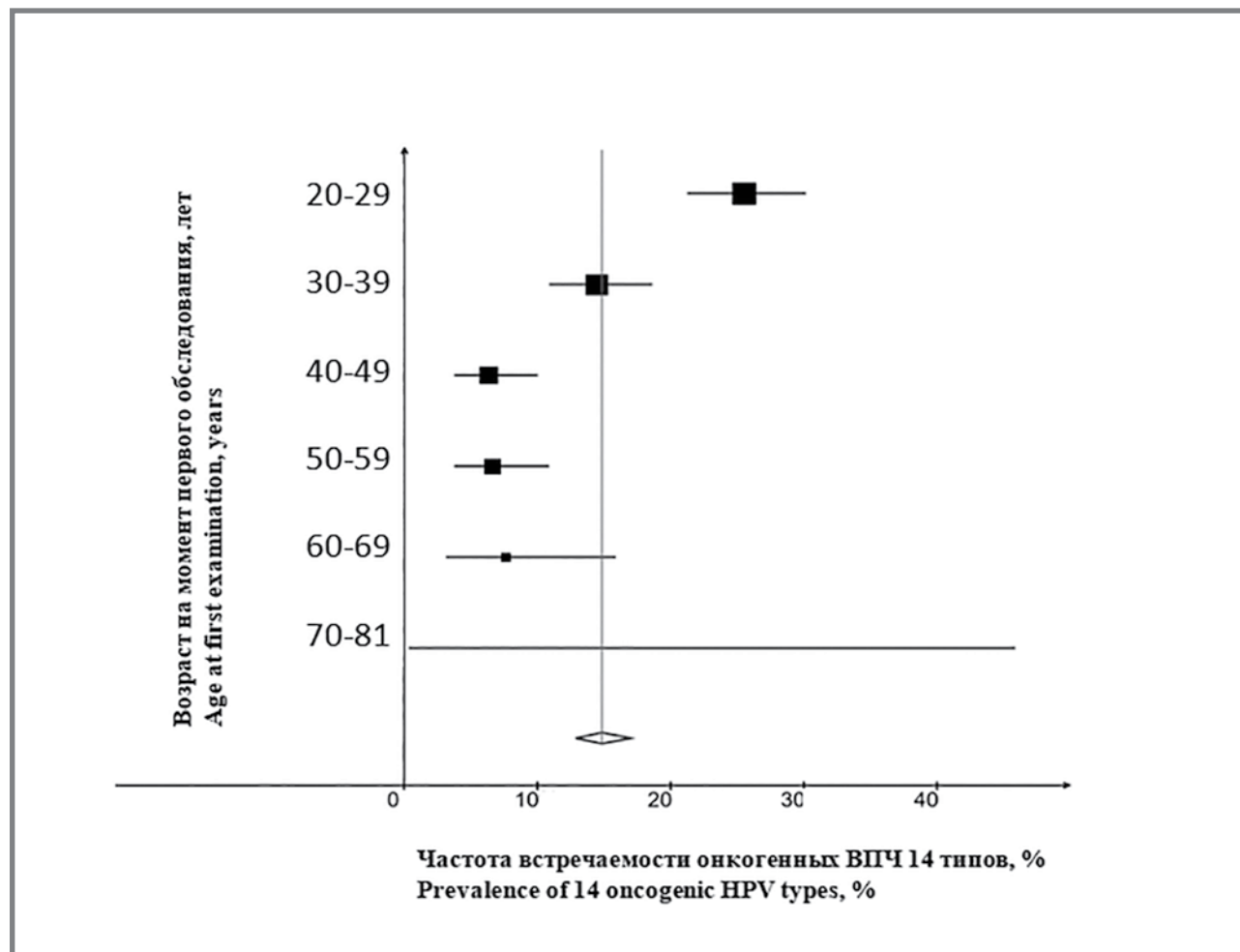
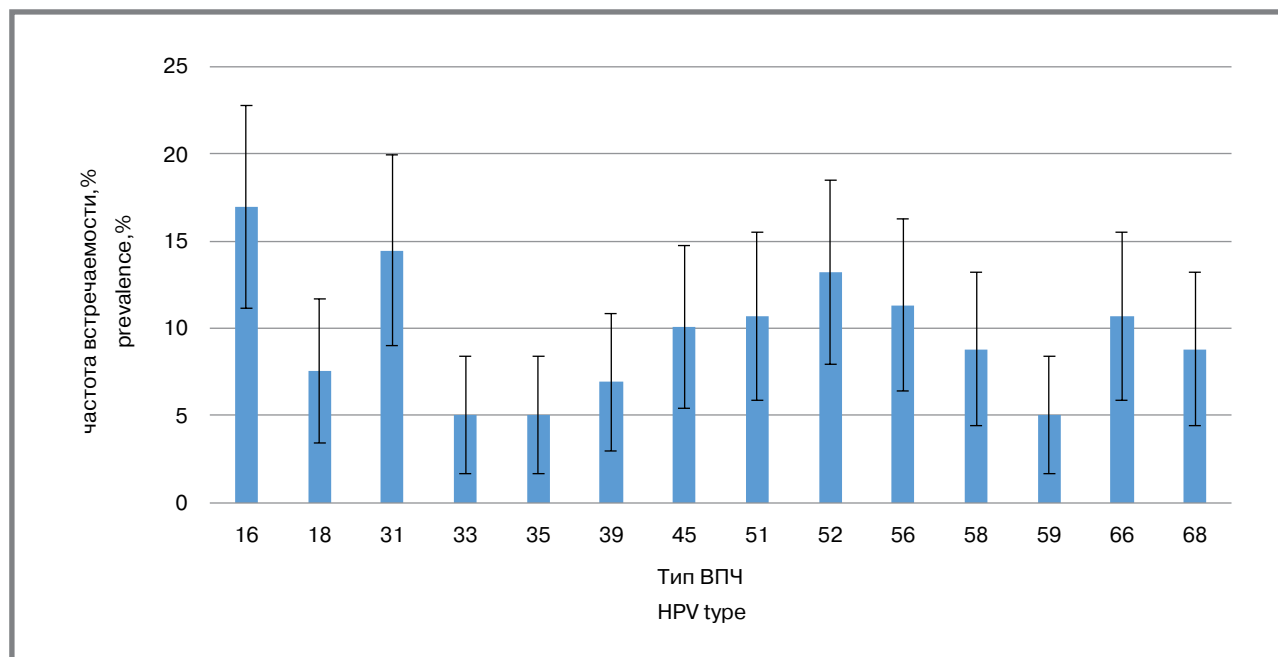


Рисунок 2. Структура популяции ВПЧ 14 онкогенных типов по результатам обследования женщин (n = 159/1068)
Figure 2. The structure of the HPV population of 14 oncogenic types according to the results of a survey of women (n = 159/1068)



данных обследования женщин за два последовательных года наблюдения (n = 708). Для оценки использовалась информация базы данных «Распространенность вируса папилломы человека различного канцерогенного риска среди населения Московского региона», принадлежащей ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (свидетельство о государственной регистрации №2022621655) [10].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью электронной таблицы Microsoft Excel 2021 и пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 22.0. Использовались следующие параметры: среднее значение (M), медиана (Me), минимальное значение (min), максимальное значение (max), интерквартильный размах (IQR = Q3–Q1), относительный риск (OR), а также следующие показатели: статистическая погрешность среднего (m), 95% доверительный интервал для среднего арифметического и частот (95% ДИ). Доверительный интервал для частот рассчитывали на основании биномиального распределения, для среднего – на основе распределения Стьюдента. Достоверность различия частот при попарном сравнении, а также отличия относительного риска от единицы определяли при помощи точного варианта теста χ^2 (в точном решении Фишера). Частотные диаграммы приведены с 95%-ными доверительными границами.

Различия между группами считали статистически значимыми (статистически достоверными) при $p < 0,05$.

Результаты

1. Распространенность ВПЧ 14 онкогенных типов (в целом и базовый уровень), структура

популяции вируса, относительный риск персистенции

Среди 1068 женщин, обследованных за 5-летний период, 33,7% протестированы однократно, 19,42% – двукратно, 15,67% – трехкратно, 11,82% – четырехкратно и 19,32% – пятикратно. Средний возраст на момент первого обследования составил 38 лет (M = 37,82, Me = 35, IQR 27–47 лет). При первичном тестировании ВПЧ 14 онкогенных типов выявлен у 159 женщин (14,87%; 95% ДИ: 12,86–17,13%). Частота обнаружения онкогенных ВПЧ варьировала в зависимости от возраста и достигала максимальных значений равных 25,58% (95% ДИ: 21,26–30,44%) у лиц в возрасте 20–29 лет, далее снижалась обратно пропорционально возрасту до 40 лет и после сохранялась на уровне 7% (рис.1).

В 124/159 (77,99%; 95% ДИ: 70,93–83,73%) случаях обнаружено инфицирование одним типом ВПЧ, в 35/159 (22,01%; 95% ДИ: 16,27–29,07%) случаях – от двух до пяти типов ВПЧ, выявленных одновременно. Наиболее часто выявляли ДНК ВПЧ: 16 (16,98%; 95% ДИ: 11,94–23,58%), 31 (14,47%; 95% ДИ: 9,84–20,78%) и 52 (13,21%; 95% ДИ: 8,81–19,35%) типов. Реже всего встречались ДНК ВПЧ: 33, 35 и 59 (по 5,03% каждый, 95% ДИ: 2,57–9,61%) типов (рис. 2).

Базовый уровень распространенности ВПЧ 14 онкогенных типов, определенный среди 1024/1068 женщин с цитологическим заключением NILM, при первичном обследовании составил 121/1024 (11,82%; ДИ 95%: 9,98–13,94%). Максимальный уровень инфицированности наблюдался у женщин моложе 25 лет: 39/193 (20,21%; ДИ 95%: 15,15–26,43%). Частота встречаемости

Таблица 1. Характеристика ВПЧ 14 онкогенных типов по их предрасположенности к персистенции
Table 1. Characteristics of HPV 14 oncogenic types according to their predisposition to persistence

Тип ВПЧ HPV type	Случаи персистенции ВПЧ в течение 12 месяцев, % Cases with HPV persistence within 12 months, %	ОР* RR*	p
16	47,06	54,2	< 0,001
18	33,33	78	0,001
31	76,47	88,07	< 0,001
33	100	353,5	0,004
35	42,86	100,14	0,001
39	28,57	33,38	0,002
45	41,67	145	< 0,001
51	16,67	29	0,004
52	46,67	107,8	< 0,001
56	27,27	38,02	< 0,001
58	50	174,5	< 0,001
59	25	58,67	0,022
66	30,77	71,28	< 0,001
68	33,33	29,13	< 0,001

Примечание: *относительный риск обнаружения ДНК ВПЧ того же типа повторно через 12 месяцев.
 Note: *relative risk of detection of the same type of HPV after 12 months

отдельных онкогенных типов ВПЧ среди женщин с цитологическим заключением NILM варьировала от 0,39% (ДИ 95%: 0,15–1,00%) для ВПЧ 33 типа и до 1,66% (ДИ 95%: 1,04–2,64%) для ВПЧ 52 типа. Наиболее часто выявляли ВПЧ 52, 16 и 31 (по 1,56%, ДИ 95%: 0,96–2,52%) типов.

Относительный риск повторного выявления ВПЧ 14 онкогенных типов через 12 месяцев у женщин после предыдущего положительного теста был в 12,59 раз выше ($p < 0,001$) по сравнению с теми, у кого вирус отсутствовал при первом исследовании. Данная тенденция наблюдалась и для отдельных типов ВПЧ, изучаемых в данном исследовании (табл. 1).

2. Количественные закономерности определения ВПЧ 14 онкогенных типов

Суммарная концентрация ДНК ВПЧ 14 онкогенных типов, выявленных в исследуемых образцах ($n = 342/2819$), варьировала в широких пределах, имея наибольшее количество случаев в области концентрации (Ме) 4,17 lg копий/ 10^5 клеток человека ($M = 4,14$; ДИ 95%: 3,97–4,31%).

Анализ вариантов сочетаний цитологических заключений и значений концентраций ДНК ВПЧ 14 онкогенных типов (ко-тестов) в образцах показал, что с увеличением концентрации вируса увеличивается вероятность наличия LSIL/HSIL. При попарном сравнении распределений концентраций ДНК ВПЧ и цитологических заключений установлено, что концентрации ВПЧ в образцах

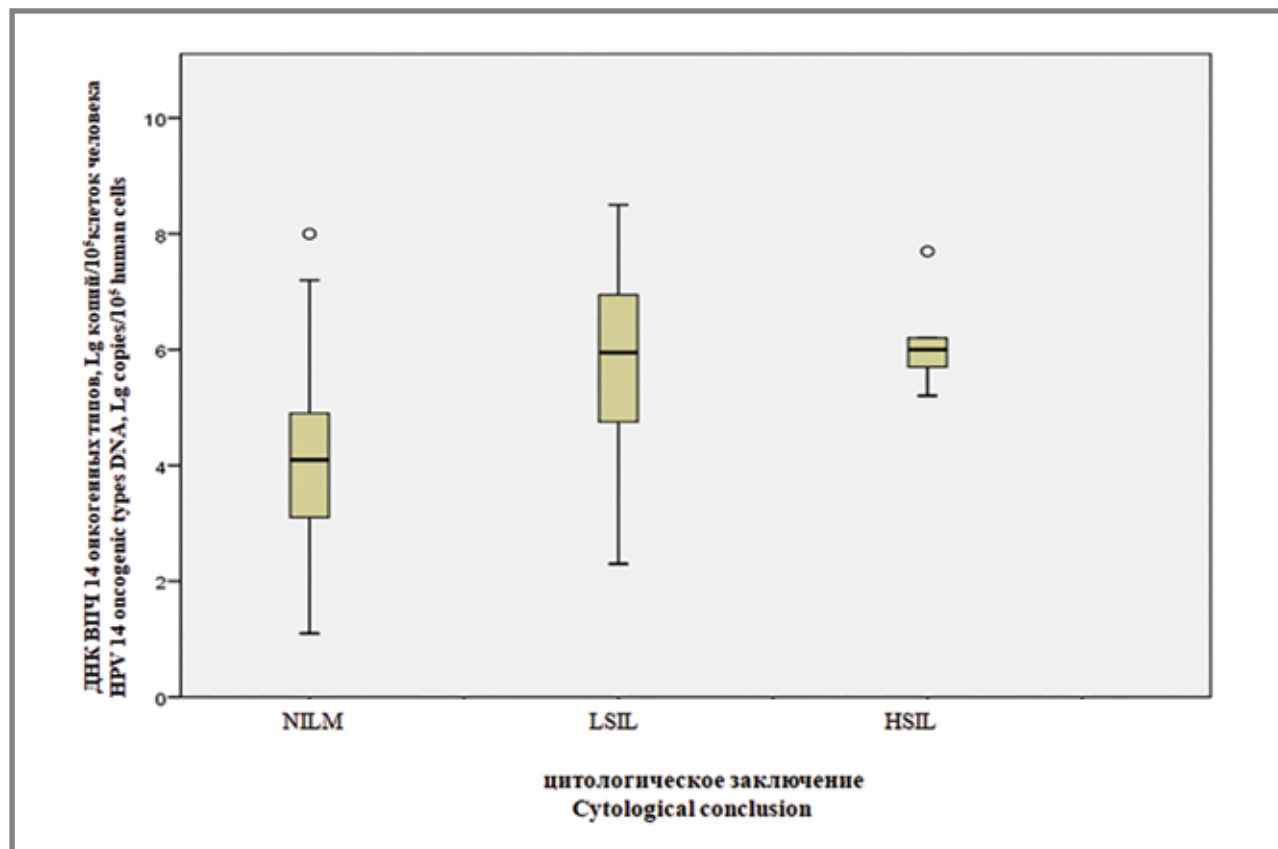
с NILM отличаются от концентраций в образцах с LSIL и с HSIL ($p < 0,001$), тогда как при сравнении образцов HSIL и LSIL различия недостоверны ($p = 0,413$), возможно, вследствие малого количества случаев HSIL. Концентрация ДНК ВПЧ до 4,0 lg копий/ 10^5 клеток человека с большой вероятностью связана с отсутствием патологии эпителия (доля LSIL, HSIL менее 5%). С увеличением концентрации ДНК вируса возрастает вероятность обнаружения измененных эпителиальных клеток: 23,65% и 66,67% при вирусной нагрузке 4,0–6,0 lg копий/ 10^5 клеток человека и $> 6,0$ lg копий/ 10^5 клеток человека соответственно (рис. 3).

2.1. Цитологическое заключение NILM

Наиболее частым цитологическим заключением было отсутствие интраэпителиальных поражений (NILM) – 2680/2819 (95,07%; 95% ДИ: 94,21–95,81%). При этом 255 (9,51%; 95% ДИ: 8,46–10,68%) ко-тестов с таким цитологическим заключением имели положительный результат исследования на ДНК ВПЧ 14 онкогенных типов. Средний возраст женщин с заключением NILM в ко-тестах составил 40,9 лет (Ме = 40,0; IQR: 31,0–51,0 год). Концентрация ДНК ВПЧ в соскобах со слизистой оболочки цервикального канала (эктоцервикс и эндоцервикс) варьировала от 1,1 до 8,0 lg копий/ 10^5 клеток человека. В 58 (22,75%; 95% ДИ: 18,03–28,28%) исследуемых образцах вирусная нагрузка составила $< 3,0$ lg копий ДНК ВПЧ/ 10^5 клеток человека, а в 121 (47,45%;

Рисунок 3. Распределение концентрации ДНК ВПЧ 14 онкогенных типов в образцах в зависимости от результата цитологического заключения

Figure 3. Distribution of HPV DNA concentration of 14 oncogenic types in samples depending on the result of the cytological conclusion



95% ДИ: 41,40–53,57%) образце – $< 4,0$ lg копий ДНК ВПЧ/ 10^5 клеток (рис. 3).

2.2. Цитограмма с признаками атипии клеток, вызванной ВПЧ, в зависимости от возраста женщин

Частота встречаемости изменений клеток цервикального эпителия разной степени тяжести варьировала в зависимости от возраста обследуемых женщин. Наибольшее количество случаев LSIL 27,78% (95% ДИ: 18,76–39,05%) определено в возрастной группе 20–24 года, далее наблюдалось снижение частоты встречаемости. Патология HSIL определена только среди женщин до 35-летнего возраста: 20–24 года (2/6), 25–29 лет (2/6), 30–34 года (2/6); в более старших возрастных группах случаев поражения эпителия тяжелой степени не обнаружено.

2.2.1. Цитологическое заключение ASCUS, AGC, ASC-H

Заключение ASCUS, AGC, ASC-H установлено у 11 (0,41%; ДИ: 0,23–0,73%) женщин (средний возраст – 34,1 года (Me=31,0; IQR: 28,0–37,5 лет). Из них у двоих в ко-тестах ДНК ВПЧ 14 онкогенных типов отсутствовала, у девяти обнаружена ДНК ВПЧ 14 онкогенных типов в диапазоне концентраций от 3,86 до 6,44 lg копий/ 10^5 клеток человека (Me = 5,22). У 6/9 женщин выявлено по одному типу ВПЧ, у 3/9 – сочетанная инфекция

2 типами ВПЧ. У 8/9 женщин с положительными результатами обнаружения ВПЧ известен результат динамического наблюдения через 12 месяцев. У 1/8 женщин установлен цитологический HSIL, у 3/8 – LSIL, у 4/8 – NILM.

2.2.2. Цитологическое заключение LSIL

Среди 76/2819 образцов с цитологическим заключением LSIL ДНК ВПЧ ВКР не выявлены в 4 образцах (5,26%; 95% ДИ: 2,06–12,76%), во всех случаях через год цитологическое обследование показало отсутствие измененных клеток и одновременное отсутствие ДНК ВПЧ 14 онкогенных типов. Таким образом, достоверных заключений LSIL было 72 (2,55%; 95% ДИ: 2,03–3,20%). Средний возраст пациенток составил 29,4 лет (Me = 28,0; IQR: 24,0–31,3 лет). В одном случае обнаружена ДНК ВПЧ в концентрации $< 3,0$ lg копий/ 10^5 клеток человека. В 7 случаях (9,72%; 95% ДИ: 4,79–18,73%) концентрация ДНК ВПЧ определяемых типов находилась в диапазоне от 3,0 до 4,0 lg копий/ 10^5 клеток человека, в 64 случаях (88,89%; 95% ДИ: 79,58–94,26%) – $> 4,0$ lg копий/ 10^5 клеток человека.

2.2.3. Цитологическое заключение HSIL

За все время наблюдения с помощью цитологического метода определено 7/2819 случаев HSIL. В 1/7 случаев ДНК ВПЧ 14 онкогенных типов не обнаружена, и далее диагноз не подтвердился.

Таким образом, в ходе исследования установлено 6/2819 случаев HSIL (0,21%; 95% ДИ: 0,10–0,46%). Средний возраст женщин с подтвержденным HSIL составил 26,8 лет (Me = 26,0; IQR: 23,5–30,8 лет). Во всех подтвержденных случаях HSIL ДНК ВПЧ 14 онкогенных типов находилась в диапазоне концентраций от 5,3 до 7,9 lg копий/10⁵ клеток человека (Me = 5,9 lg копий/10⁵ клеток человека).

HSIL определена у четырех из шести пациенток, обследованных впервые. У двух из шести женщин цитологическое заключение HSIL получено на второй год обследования. Ранее у одной женщины выявлена AGC и ДНК ВПЧ 31 типа в концентрации 5,4 lg копий/10⁵ клеток человека. У второй женщины за год до выявления HSIL при цитологическом исследовании микропрепарата шейки матки определены изменения реактивного характера, признаки ВПЧ-ассоциированной трансформации отсутствовали, по результатам проведения ВПЧ-теста определена ДНК ВПЧ 31 и 45 типов в концентрациях 5,2 и 4,7 lg копий/10⁵ клеток человека соответственно. В целом при анализе образцов с цитологическим заключением HSIL выявлены только 2/14 исследуемых типов ВПЧ – 16 и 31, а в одном из образцов определено их сочетание.

Обсуждение

Согласно результатам нашего исследования распространенность ВПЧ 14 онкогенных типов среди обследованных женщин составила 14,87%. Наиболее часто выявляли ВПЧ 16, 31 и 52 типов (16,98%; 14,47%; 13,21%), что согласуется с результатами исследований, проведенных ранее в различных регионах страны [11]. При этом базовый уровень распространенности ВПЧ, один из параметров, относительно которого оценивается эффективность вакцинации и скрининговых стратегий [12], в нашем исследовании составил 11,81%; первые три ранговых места занимали ВПЧ 52, 16, 31 типов (1,66%, 1,56%, 1,56%). Аналогичные данные получены и в других российских исследованиях [13,14]. В зарубежных исследованиях выявлены различия в частотах встречаемости типов ВПЧ по разным регионам, однако среди женщин без патологии цервикального эпителия по всему миру выделено пять лидирующих по распространенности типов: 16, 18, 52, 31, 58 (3,2%, 1,4%, 0,9%, 0,8%, 0,7%) [11]. Следует также отметить, что при HSIL в нашем исследовании встречался ВПЧ только 16 и 31 типов. В крупном международном изыскании также отмечено преобладание ВПЧ 16 и 31 типов среди женщин с диагнозом HSIL: в целом в мире – 45,4% и 8,7% и в Европе – 51,8% и 10% соответственно [15]. Базовая распространенность ВПЧ среди разных возрастных групп соответствует общемировой тенденции – наиболее инфицирована возрастная группа ≤ 25 лет: 20,21% в нашем исследовании и 19,2% в среднем по миру [11]. Для прогнозирования эффективности вакцинопрофилактики представляется интересным

факт, что ВПЧ 31 типа широко распространен среди женщин Московского региона в целом и выявлен нами при HSIL. В данной ситуации, после расширенного исследования случаев онкологических патологий шейки матки с более точным определением актуальных частот встречаемости онкогенных типов, целесообразным представляется увеличение спектра антигенов в составах вакцинных препаратов. Аналогичный путь, избранный зарубежными медицинскими сообществами, привел к разработке, испытаниям и внедрению 9-валентной вакцины против ВПЧ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 типов [16].

Важной составляющей на пути к элиминации РШМ является массовый скрининг женщин на выявление злокачественных новообразований шейки матки, проводимый с интервалом 3 или 5 лет в зависимости от возраста обследуемой. В представляемом исследовании у 1/6 женщин с цитологическим заключением HSIL за год до выявления тяжелой патологии при проведении цитологического исследования измененных эпителиальных клеток не выявлено (возможно вследствие маскирования истинного состояния эпителия реактивными изменениями, вызванными присутствием высоких концентраций условно патогенной флоры у женщины в момент взятия биологического материала для исследования). Если бы скрининг проводился только с использованием цитологического обследования, то последующие 3 года были бы упущены для выявления и лечения патологии. Данные о наличии ВПЧ онкогенных типов позволяют контролировать ситуацию. В результатах метаанализа, проведенного G. Ronco с соавт. (2014), было показано, что количество случаев инвазивного рака, развивающегося через 3,5 года после отрицательного результата цитологического исследования было в 4 раза выше, а через 5,5 лет – в 6 раз выше, чем после отрицательного результата ПЦР исследования [17]. Таким образом, отрицательный результат цитологического исследования является менее достоверным и обладает большей погрешностью, чем отрицательный результат ВПЧ-теста.

Согласно российским клиническим рекомендациям 2020–2021–2022 гг. [8], женщины с атипичными результатами цитологии (ASCUS, ASC-H, AGC) на фоне присутствия ВПЧ онкогенных типов подлежат направлению на кольпоскопическое обследование. В нашем исследовании в половине случаев цитологическое заключение о наличии атипично измененных клеток (ASCUS, ASC-H, AGC) являлось маркером развития патологии в краткосрочном периоде времени. В то же время информация об отсутствии ВПЧ у части женщин помогала отделить случаи неопасных состояний.

Среди лимитирующих цитологические исследования факторов часто отмечают субъективность трактовки результатов, ложноположительные и ложноотрицательные заключения вследствие сопутствующих заболеваний урогенитального

тракта, качества взятия и подготовки материала к исследованию, недостаточного опыта и квалификации специалиста, проводящего исследование, что в совокупности приводит к снижению чувствительности и специфичности скрининга [18,19]. В нашей работе при цитологическом исследовании ложноположительные результаты были получены в 1/7 случаев HSIL и 4/76 LSIL; ложноотрицательные – в 1/11 случаев AGC, который, вероятно, был недооценен по степени имеющихся изменений и 1/83 случая неопластической трансформации, по-видимому, замаскированной реактивными изменениями. В то же время ВПЧ-тест надежно, со 100% чувствительностью, определил наличие этиологического агента во всех случаях тяжелой дисплазии, продемонстрировал действенность при динамическом наблюдении, был эффективен при стратификации сомнительных результатов. В связи со схожими данными, описанными в зарубежных литературных источниках, одной из рекомендуемых стратегий дальнейшего увеличения эффективности скрининговых мероприятий является использование ВПЧ-тестирования в качестве первичного, а цитологического исследования – на втором этапе для стратификации пациентов, инфицированных онкогенными ВПЧ [1].

В Российской Федерации организованный скрининг проводится в рамках диспансеризации определенных групп взрослого населения и, по данным А. Д. Каприна с соавт. (2018), в 2015–2016 гг. вклад диспансеризации в активную выявляемость РШМ оказался невысоким, что требует анализа качества исследований, оснащенности лабораторий, уровня подготовки специалистов и пересмотра модели скрининга в сторону первичного ВПЧ-теста [20]. Модель первичного ВПЧ-теста оценена с точки зрения клинической и экономической эффективности и уже принята за основу цервикального скрининга в некоторых странах в том числе Австралии, Новой Зеландии, США, Нидерландах, Англии, Шотландии, Уэльсе [21–23].

Одним из аргументов против ВПЧ-теста в первичном скрининге является его высокая чувствительность, позволяющая выявлять все случаи инфицирования, включая большое количество случаев NILM и LSIL. В этой связи перспективным является определение не только наличия ВПЧ онкогенных типов, но и учет главных кофакторов прогрессии от инфекции к интраэпителиальной неоплазии и раку, таких как концентрация ДНК вируса и тип ВПЧ [24–26]. За рубежом представлены и валидированы лишь полуколичественные тесты, в Российской Федерации применяются высокотехнологичные количественные методики, позволяющие оценивать точную концентрацию ДНК вируса с учетом качества взятия биологического материала. Принимая во внимание наличие тенденции к увеличению концентрации ДНК ВПЧ онкогенных типов с возрастанием степени интраэпителиального ВПЧ-ассоциированного поражения, использование

границы клинической значимости $3,0 \text{ Ig копий}/10^5$ клеток человека в нашем исследовании позволило с высокой чувствительностью выявить этиологический агент во всех (100%) случаях HSIL и 98,61% LSIL, а также отсортировать 22,75% случаев ВПЧ-положительных NILM. Дальнейшим повышением порога клинической значимости до $4,0 \text{ Ig копий}/10^5$ клеток человека удастся отсеять еще 24,70% бессимптомных случаев инфицирования ВПЧ, что в сумме составит 47,45% от всех ВПЧ-положительных ко-тестов с NILM. При таком пороговом значении 11,11% случаев LSIL будет отсортировано из дальнейшего наблюдения. К наличию типов ВПЧ 16, 31, а также ВПЧ 33, 45, 52, 58 в заключении ВПЧ-теста следует относиться настороженно вследствие выявленного большого риска их персистенции. Известный своим агрессивным потенциалом ВПЧ 18 типа, выявление которого, наравне с ВПЧ 16 типа, требует направления женщины на проведение кольпоскопии [8], в нашей работе встречался редко: в 1,12% среди впервые обследованных женщин. ВПЧ 18 типа был выявлен как среди образцов с отсутствием изменений при цитологическом исследовании, так и среди образцов с LSIL. Однако, вследствие малого количества случаев, установить его повышенную агрессивность в рамках представляемого исследования не удалось. Таким образом, установление адекватного порога клинической значимости количества ДНК ВПЧ при проведении ВПЧ-тестирования современными высокотехнологичными методиками и канцерогенного потенциала отдельных типов ВПЧ является важнейшей задачей, требующей углубленного исследования случаев онкологической патологии шейки матки среди женщин Российской Федерации.

Однако стоит отметить, что применение удовлетворяющего современным требованиям ВПЧ-теста – не единственный залог успешного скрининга. Новейшие выпуски руководств касаются также изменения возраста начала проведения ВПЧ-тестирования. За последние годы в Российской Федерации, наблюдается тенденция к «омоложению» случаев РШМ (максимальный удельный вес заболевания приходится на возраст 30–34 года) [27] и соответственно предшествующие ему стадии предрака приходятся на более молодой возраст. Более того, по данным 2020 г., у российских женщин возрастной группы 25–29 лет РШМ занимает второе место (16,67%) в структуре женской смертности от онкологических заболеваний, уступая лишь раку лимфатической и кроветворной ткани [27], что является свидетельством неэффективной диагностики на ранних стадиях заболевания. В нашем исследовании 4/6 случаев HSIL выявлены у женщин моложе 30 лет. В связи со схожими тенденциями повышения частоты заболевания предраком и РШМ среди молодых женщин до 30 лет в ряде стран, в том числе Австралии, Новой Зеландии, США, рекомендуется снижение возраста начала скрининга с использованием

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

первичного ВПЧ-теста с 30 до 25 лет. В этой связи, представляется важным рассмотрение экономической эффективности при снижении возраста начала скрининга с использованием ВПЧ-теста для женщин Российской Федерации.

Заключение

Полученные нами результаты проведенного ретроспективного исследования отражают распространенность ВПЧ онкогенных типов среди женщин, проживающих в Московском регионе (14,87%; 95% ДИ: 12,86–17,13%). Среди изучаемых ВПЧ 14 онкогенных типов наиболее часто выявлялись: 16 (16,98%), 31 (14,47%), 52 (13,21%), наибольший относительный риск персистенции наблюдался для 33, 58, 45, 52 ($p < 0,05$). Использование ВПЧ-теста продемонстрировало эффективность определения женщин из группы риска наличия патологии шейки матки, явилось эффективным инструментом стратифицирования сомнительных результатов цитологического исследования, позволило не допустить диагностических ошибок и лечебных промедлений. Полученные

данные свидетельствуют о целесообразности применения ВПЧ-теста при скрининге на выявление злокачественных новообразований шейки матки при проведении диспансеризации определенных возрастных групп женского населения с учетом преимуществ типирования и количественного определения ДНК ВПЧ, а также о необходимости рассмотрения вопроса снижения рекомендуемого возраста начала проведения ВПЧ-тестирования.

Особенности исследования

Сильные стороны: проведение ко-тестирования всем женщинам, включенным в исследование, независимо от возраста, типирование и количественное определение выявленных ДНК ВПЧ.

Ограничения исследования: возможность у врача-клинического цитолога ознакомления с результатами ВПЧ-тестирования перед внесением заключения цитологического исследования.

Исследование выполнено в рамках темы Государственного задания № 141-00094-21-00, номер государственного учета НИОКТР АААА-А21-121011990055-2.

Литература

1. World Health Organization. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition. Geneva: World Health Organization. 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Доступно на: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030824>. Ссылка активна на 23 мая 2023
2. Spayne J., Hesketh T. Estimate of global human papillomavirus vaccination coverage: analysis of country-level indicators. *BMJ Open*. 2021. Vol. 11, № 9. e052016
3. Bedell S.L., Goldstein L.S., Goldstein A.R., Goldstein A.T. Cervical Cancer Screening: Past, Present, and Future. *Sex. Med. Rev.* 2020. Vol. 8, № 1. P 28–37
4. Arbyn M., Anttila A., Jordan J., et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second edition—summary document. *Ann. Oncol.* 2010. Vol. 21, № 3. P.448–458
5. Fontham E.T.H., Wolf A.M.D., Church T.R., et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J. Clin.* 2020. Vol. 70, № 5. P. 321–346
6. Hall M.T., Simms K.T., Lew J.B., et al. The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study. *Lancet Public Health*. 2019. Vol. 4, № 1. e19–e27
7. Национальный проект «Здоровье», Федеральный проект «Борьба с онкологическими заболеваниями». 2019. Доступно на: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravoohraneniya/onko>. Ссылка активна на 23 мая 2023.
8. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки. Клинические рекомендации. 2020. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/recotend/597_1. Ссылка активна на 23 мая 2023.
9. Взятие, транспортировка, хранение клинического материала для ПЦР-диагностики. Методическое пособие. ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии». 2012. Доступно на: https://interlabservice.ru/consulting/adv/files/transporting_store.pdf. Ссылка активна на 23 мая 2023.
10. Домонова Э. А., Попова А. А., Кулешова О. Б. и др., Распространенность вируса папилломы человека различного канцерогенного риска среди населения Московского региона. Свидетельство о регистрации базы данных №2022621655. 07.07.2022.
11. Розовская С. И., Михеева И. В., Шупулина О. Ю. и др. Распространенность папилломавирусной инфекции в России (обзор литературы). *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2012. № 1 (62). С.25–33.
12. Bruni L., Diaz M., Castellsagué X., et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J. Infect. Dis.* 2010. Vol. 202, № 12. P.1789–1799
13. Зыкова Т. А., Неродо Г. А., Богомолова О. А. и др. Распространенность, вирусная нагрузка и типовое разнообразие ВПЧ высокого онкогенного риска среди больных с воспалительными и опухолевыми заболеваниями. *Медицинский вестник Юга России*. 2018. Т. 9, № 1. С. 42–50.
14. Чимитдоржиева Т. Н., Шамаков А. М., Ахматханов Х. У. и др. Распространенность вируса папилломы человека высокого онкогенного риска среди женского населения Республики Бурятия. *Эффективная фармакотерапия*. 2021. Т. 17, № 15. С.10–14.
15. Bosch F.X., Burchell A.N., Schiffman M., et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine*. 2008. Vol.26 Suppl. 10. K1–K16
16. Huh W.K., Joura E.A., Giuliano A.R., et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16–26 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017. Vol.390, №10108. P.2143–2159
17. Ronco G., Dillner J., Elfstrom K.M., et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*. 2014. Vol.383, №10108. P.2143–2159.
18. Cuzick J., Clavel C., Petry K.U., et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int. J. Cancer*. 2006. Vol.119, № 5. P.1095–1101.
19. Nanda K., McCrory D.C., Myers E.R., et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann. Intern. Med.* 2000. Vol.132, №10. P.810–819.
20. Каприн А. Д., Александрова Л. М., Старинский В. В. и др. Диспансеризация определенных групп взрослого населения России как инструмент раннего выявления злокачественных новообразований (итоги 2015–2016 гг.). *Профилактическая медицина*. 2018. Т. 21, № 4. С. 13–19.
21. Kim J.J., Wright T.C., Goldie S.J. Cost-effectiveness of human papillomavirus DNA testing in the United Kingdom, The Netherlands, France, and Italy. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005. Vol.97, №12. P.888–895.
22. Kim J.J., Campos N.G., Sy S., et al. Inefficiencies and High-Value Improvements in U.S. Cervical Cancer Screening Practice: A Cost-Effectiveness Analysis. *Ann. Intern. Med.* 2015. Vol.163, №8. P.589–597.
23. Burger E.A., Ortendahl J.D., Sy S., et al. Cost-effectiveness of cervical cancer screening with primary human papillomavirus testing in Norway. *Br.J.Cancer*. 2012. Vol.106, №9. P.1571–1578.
24. de Sanjosé S., Brotons M., Pavón M.A. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2018. Vol.47. P.2–13.
25. Adcock R., Cuzick J., Hunt W.C., et al.; New Mexico HPV Pap Registry Steering Committee. Role of HPV Genotype, Multiple Infections, and Viral Load on the Risk of High-Grade Cervical Neoplasia. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2019. Vol.28, №11. P.1816–1824.
26. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О., ред. М.: МНИОИ им.П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2021. Доступно на: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/11/zis-2020-elektronnaya-versiya.pdf>. Ссылка активна на 23 мая 2023.
27. Adcock R., Cuzick J., Hunt W.C., McDonald R.M., Wheeler C.M.; New Mexico HPV Pap Registry Steering Committee. Role of HPV Genotype, Multiple Infections, and Viral Load on the Risk of High-Grade Cervical Neoplasia. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2019;28(11):1816–1824. doi:10.1158/1055-9965.EPI-19-0239
28. Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О., ред. М.: МНИОИ им.П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2021. Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/11/zis-2020-elektronnaya-versiya.pdf>. (In Russ.).

References

1. World Health Organization. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030824>. Accessed: 23 May 2023.
2. Spayne J, Hesketh T. Estimate of global human papillomavirus vaccination coverage: analysis of country-level indicators. *BMJ Open*. 2021;11(9):e052016. Published 2021 Sep 2. doi:10.1136/bmjopen-2021-052016
3. Bedell SL, Goldstein LS, Goldstein AT. Cervical Cancer Screening: Past, Present, and Future. *Sex Med Rev*. 2020;8(1):28–37. doi:10.1016/j.sxmr.2019.09.005
4. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second edition—summary document. *Ann Oncol*. 2010;21(3):448–458. doi:10.1093/annonc/mdp471
5. Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR, et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(5):321–346. doi:10.3322/caac.21628
6. Hall MT, Simms KT, Lew JB, et al. The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study. *Lancet Public Health*. 2019;4(1):e19–e27. doi:10.1016/S2468-2667(18)30183-X
7. Natsionalnij projekt «Zdravoohraneniye», Federalnij projekt «Borba s onkologicheskimi zabolevanijami». Ministerstvo Zdravoohraneniya Rossijskoy Federatsii Available at: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravoohraneniye/onko>. Accessed: 23 May 2023. (In Russ).
8. Tserikalnaja intraepitelialnaja neoplasia, erosiya i ektropion shejki matki. Klinicheskie rekomendatsii. Ministerstvo Zdravoohraneniya Rossijskoy Federatsii 2020. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/597_1. Accessed: 23 May 2023 (In Russ).
9. Vzatiye, transportirovka, hraneniye klinicheskogo materiala dlia PCR-dagnostiki. Metodicheskoje posobie. Tsentralnij nauchno-issledovatel'skij institut epidemiologii 2012. Available at: https://interlabservice.ru/consulting/adv/files/transporting_store.pdf. Accessed: 23 May 2023. (In Russ).
10. Domonova E.A., Popova A.A., Kuleshova O.B., et al. Rasprostranennost virusa papillomy cheloveka razlichnogo kantserogenogo riska sredi naseleniya Moskovskogo regiona. Svidetel'stvo o registratsii bazi danih №2022621655. 07.07.2022. (In Russ).
11. Rogovskaya S.I., Mikhheeva I.V., Shipulina O.Yu. Prevalence of human papillomavirus in Russia (Review). *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2012;1(62):25–33 (In Russ).
12. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis*. 2010;202(12):1789–1799. doi:10.1086/657321
13. Zykova T.A., Nerodo G.A., Bogomolova O.A., et al. Prevalence, viral load and types diversity of high-risk HPV in patients with inflammatory and tumor diseases. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(1):42–50. doi:10.21886/2219-8075-2018-9-1-42-50 (In Russ).
14. Chimitdorzhiev T.N., Shmatkova A.M., Akhmatkhanov Kh.U., et al. Prevalence HPV High Carcinogenic risk among the women population of the Republic of Buryatia. *Efektivnaya farmakoterapiya*. 2021;17(15):10–14. doi:10.33978/2307-3586-2021-17-15-10-14 (In Russ).
15. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine*. 2008;26 Suppl 10:K1–K16. doi:10.1016/j.vaccine.2008.05.064
16. Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16–26 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017;390(10108):2143–2159. doi:10.1016/S0140-6736(17)31821-4
17. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials [published correction appears in *Lancet*. 2015 Oct 10;386(10002):1446]. *Lancet*. 2014;383(9916):524–532. doi:10.1016/S0140-6736(13)62218-7
18. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer*. 2006;119(5):1095–1101. doi:10.1002/ijc.21955
19. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2000;132(10):810–819. doi:10.7326/0003-4819-132-10-200005160-00009
20. Kaprin AD, Aleksandrova LM, Starinskij VV, et al. Medical prophylactic examination of certain adult population groups from Russia as a tool for the early detection of malignant neoplasms (the 2015–2016 results). *Profilakticheskaya Meditsina*. 2018;21(4):13–19 (In Russ). doi:10.17116/profmed201821413
21. Kim JJ, Wright TC, Goldie SJ. Cost-effectiveness of human papillomavirus DNA testing in the United Kingdom, The Netherlands, France, and Italy. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(12):888–895. doi:10.1093/jnci/dji162
22. Burger EA, Ortendahl JD, Sy S, Kristiansen IS, Kim JJ. Cost-effectiveness of cervical cancer screening with primary human papillomavirus testing in Norway. *Br J Cancer*. 2012;106(9):1571–1578. doi:10.1038/bjc.2012.94
23. Kim JJ, Campos NG, Sy S, et al. Inefficiencies and High-Value Improvements in U.S. Cervical Cancer Screening Practice: A Cost-Effectiveness Analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163(8):589–597. doi:10.7326/M15-0420
24. de Sanjosé S, Broutons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;47:2–13. doi:10.1016/j.bpobgyn.2017.08.015
25. Dong B, Sun P, Ruan G, et al. Type-specific high-risk human papillomavirus viral load as a viable triage indicator for high grade squamous intraepithelial lesion: a nested case-control study // *Cancer Manag. Res.* 2018.Vol10.P4839-4851
26. Dong B, Sun P, Ruan G, et al. Type-specific high-risk human papillomavirus viral load as a viable triage indicator for high-grade squamous intraepithelial lesion: a nested case-control study. *Cancer Manag Res*. 2018;10:4839–4851. Published 2018 Oct 23. doi:10.2147/CMAR.S179724
27. Adcock R, Cuzick J, Hunt WC, McDonald RM, Wheeler CM; New Mexico HPV Pap Registry Steering Committee. Role of HPV Genotype, Multiple Infections, and Viral Load on the Risk of High-Grade Cervical Neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019;28(11):1816–1824. doi:10.1158/1055-9965.EPI-19-0239
28. Kaprin AD, Starinskij VV, Shahzadova AO, editors. *Zlochastvenniiye novoobrazovaniya v Rossii v 2020 godu (zabolevaemost i smertnost)*. Moscow: MNI/OI im P.A. Gertsena – filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii; 2021. Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/11/zis-2020-elektronnaya-versiya.pdf>. (In Russ).

Об авторах

- **Ольга Борисовна Кулешова** – научный сотрудник отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а. +7 (495) 974-96-46, kuleshova.o@cmd.su. ORCID: 0000-0002-7338-9825.
- **Эльвира Алексеевна Домонова** – к. б. н., руководитель научной группы разработки новых методов диагностики оппортунистических и папилломавирусных инфекций отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а. +7 (495) 974-96-46, elvira.domonova@pcr.ms. ORCID: 0000-0001-8262-3938.
- **Татьяна Николаевна Романюк** – биолог, ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а. +7 (495) 974-96-46, tatiana.romaniuk@pcr.ms. ORCID: 0009-0006-1952-907X.
- **Андрей Николаевич Герасимов** – д. ф.-м. н., профессор, ведущий научный сотрудник научной группы математического моделирования и эпидемиологического прогнозирования ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а. +7 (495) 974-96-46, gerasimov.a@cmd.su. ORCID: 0000-0003-4549-7172.
- **Евгений Михайлович Воронин** – к. м. н., руководитель научной группы математических методов и эпидемиологического прогнозирования ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а. +7 (915) 492-01-84, emvoronin@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5925-7757.
- **Василий Геннадьевич Акимкин** – академик РАН, д. м. н., профессор, директор ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 111123, Москва, Новогиреевская ул., 3а. +7 (495) 672-10-69, akimkin@pcr.ms. ORCID: 0000-0003-4228-9044.

Поступила: 26.05.2023. Принята к печати: 23.08.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Olga B. Kuleshova** – scientific researcher in the Department of Molecular Diagnostics and Epidemiology of Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia. +7 (495) 974-96-46, kuleshova.o@cmd.su. ORCID: 0000-0002-7338-9825.
- **Elvira A. Domonova** – Cand. Sci. (Biol.), Head of the scientific group for the development of new methods for diagnosis of opportunistic and human papillomavirus infections in the Department of Molecular Diagnostics and Epidemiology Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia. +7 (495) 974-96-46, elvira.domonova@pcr.ms. ORCID: 0000-0001-8262-3938.
- **Tatiana N. Romanuk** – biologist in Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia. +7 (495) 974-96-46, tatiana.romaniuk@pcr.ms. ORCID: 0009-0006-1952-907X.
- **Andrey N. Gerasimov** – Dr. Sci. (Phys.-m.), Professor, leading scientific researcher in Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia. +7 (495) 974-96-46, gerasimov.a@cmd.su. ORCID: 0000-0003-4549-7172.
- **Evgeny M. Voronin** – Cand. Sci. (Med.), Head of the Scientific Group of Mathematical Methods and Epidemiological Forecasting, Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia. +7 (915) 492-01-84, emvoronin@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5925-7757.
- **Vasily G. Akimkin** – Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia. +7 (495) 672-10-69, akimkin@pcr.ms. ORCID: 0000-0003-4228-9044.

Received: 26.05.2023. Accepted: 23.08.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.