

Направления совершенствования лабораторного компонента вторичной профилактики рака шейки матки

О. Б. Кулешова^{*1}, Э. А. Домонова¹, Г. Н. Минкина², Т. Н. Романюк¹,
А. Н. Герасимов¹, Е. М. Воронин¹, В. Г. Акимкин¹

¹ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва

Резюме

Актуальность. Повсеместная высокая распространенность рака шейки матки (РШМ) диктует необходимость поиска эффективных способов борьбы с заболеванием. В мировой практике ведущую роль во вторичной профилактике РШМ все чаще занимает ВПЧ-тест на основе ПЦР-РВ, замещая цитологическое исследование. В российской практике по-прежнему используется главным образом цитологическое исследование, что обусловлено в том числе и отсутствием сравнительной оценки диагностических характеристик цитологического исследования и ВПЧ-теста. **Цель.** Оценка диагностических характеристик лабораторных методов и ревалентности применения ВПЧ-теста с расширенным генотипированием при вторичной профилактике рака шейки матки. **Материалы и методы.** В исследовании использованы данные обследования (цитологическое (жидкостное), гистологическое исследования, ВПЧ-тестирование методом ПЦР-РВ) 653 женщин (М = 33,55 лет, Ме=32,0 лет, IQR: 26–38 лет), инфицированных ВПЧ 14 типов (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) с отсутствием или наличием интраэпителиальной неоплазии шейки матки различной степени тяжести. Оценивались показатели сходимости результатов цитологического и гистологического исследований, расчета диагностической чувствительности при установлении плоскоклеточной интраэпителиальной неоплазии тяжелой степени и выше (HSIL+), частоты встречаемости и роли ВПЧ 14 онкогенных типов в развитии патологии эпителия шейки матки, предсказательной ценности положительного результата (PPV) и диагностических характеристик ВПЧ-теста. **Результаты.** Сходимость результатов цитологического и гистологического исследований составляет 67,12%. Диагностическая чувствительность цитологического метода при установлении HSIL+ – 83,78%, любого результата отличного от нормы – 94,34%. Структура популяции онкогенных ВПЧ варьирует в зависимости от степени неоплазии с неизменным преобладанием ВПЧ 16 типа при всех состояниях эпителия шейки матки. При использовании ВПЧ-теста, определяющего не менее 12 типов вируса, диагностическая чувствительность лабораторного компонента вторичной профилактики увеличивается до 99,5%. HSIL чаще ассоциировано с вирусами филогенетической группы α9, чем α7 и α5/α6. Предсказательная ценность положительного результата HSIL+ уменьшается в зависимости от определяемого типа при ВПЧ-тестировании: 16>33>58>35>45>31>18>52>39>59>58>56>68>66. **Заключение.** Диагностическая чувствительность ВПЧ-теста превышает таковую при цитологическом исследовании, вследствие чего ВПЧ-тест является более эффективным инструментом для проведения вторичной профилактики РШМ. Внедрение ВПЧ-теста с расширенным генотипированием дает более полное представление о риске наличия HSIL+. Полученные данные будут являться основой для разработки направлений совершенствования информационной подсистемы эпидемиологического надзора за ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки.

Ключевые слова: ВПЧ, цитология, гистология, ВПЧ-тест, скрининг, генотипирование, РШМ, дисплазия

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Кулешова О. Б., Домонова Э. А., Минкина Г. Н. и др. Направления совершенствования лабораторного компонента при вторичной профилактике рака шейки матки. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(4):44-54. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-4-44-54>

Directions for Improving the Laboratory Component in Secondary Prevention of Cervical Cancer

OB Kuleshova^{**1}, EA Domonova¹, GN Minkina², TN Romanuk¹, AN Gerasimov¹, EM Voronin¹, VG Akimkin¹

¹Federal Budget Institute of Science «Central Research Institute of Epidemiology» of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Russian University of Medicine» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

* Для переписки: Кулешова Ольга Борисовна, научный сотрудник отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а. +7 (495) 974-9646, kuleshova.o@cmd.su ©Кулешова О. Б. и др.

** 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, Russian Federation. +7 (495) 974-9646, kuleshova.o@cmd.su. ©Kuleshova OB, et al.

Abstract

Relevance. Effective responses are required due to the high incidence of cervical cancer (Cc) throughout the World. RT-PCR-based HPV-testing is becoming more prominent in secondary prevention worldwide, replacing cytology. Russian practice still relies on cytology as the primary method mainly because there is a lack of comparative evaluation of the diagnostic characteristics of cytology and HPV-tests. **Aim.** Evaluation of diagnostic characteristics of laboratory methods and the relevance of extended HPV genotyping for secondary prevention of cervical cancer. **Materials & methods.** The study included data (liquid cytology, histology, HPV-test results) from a survey of 653 women (M = 33.55 years old, ME = 32.0 years old, IQR: 26-38 years old) infected with 14 HPV types (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68), with presence or absence of intraepithelial neoplasia of varying severity. The study analyzed the correlation of cervical cytology - histology, clinical sensitivity for high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL+), the incidence and the role of 14 oncogenic HPV types in the development of cervical intraepithelial pathology, positive predictive value (PPV) and the diagnostic accuracy of the HPV-test. **Results.** The agreement between cytology and histology is 67.20%. Clinical sensitivity of cytology is 83.78% for HSIL+ and 94.34% for any other than NILM result. The structure of the HPV population varies depending on the degree of neoplasia, with a constant predominance of HPV16. The clinical sensitivity of the laboratory component rises to 99.5% by conducting HPV-test for at least 12 types of virus. HSIL is more commonly associated with viruses of alpha-9 phylogenetic group, than with alpha-7 and alpha-5/6. The positive predictive value for HSIL+ is reduced depending on the HPV type: 16>33>58>35>45>31>18>52>39>59>58>56>68>66. **Conclusions.** Clinical sensitivity of the HPV-test exceeds that of cytology, so that secondary prevention of cervical cancer can be effectively achieved through HPV testing. The introduction of an extended genotyping provides more complete information about the risk of having HSIL+. The data obtained will form the basis for the development of directions for improving the epidemiological surveillance information subsystem of HPV-associated cervical diseases.

Keywords: HPV, cytology, histology, HPV-test, screening, genotyping, cervical cancer, HSIL

No conflict of interest to declare.

For citation: OB Kuleshova, EA Domonova, Minkina GN, et al. Directions for Improving the Laboratory Component in Secondary Prevention of Cervical Cancer. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(4):44-54 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-4-44-54>

Введение

Рак шейки матки (РШМ) является контролируемым заболеванием, тем не менее, он составляет проблему общественного здравоохранения, занимая 4-е место в мире по заболеваемости и смертности от онкологических болезней, по данным единой базы статистики рака GLOBOCAN (2022). В Российской Федерации, согласно данным Росстата за 2022 г., РШМ занимает 5-е место по заболеваемости злокачественными новообразованиями среди женщин. Борьба с РШМ включает комплексный подход, учитывающий его этиологию и особенности распространения. Первичной профилактикой, направленной на предотвращение распространения вируса (этиологического агента РШМ и других ВПЧ-ассоциированных заболеваний) является вакцинация населения против ВПЧ. Вторичная профилактика РШМ заключается в скрининге. Внедрение активной масштабной вторичной профилактики с использованием ВПЧ-теста с расширенным генотипированием является основой успешного планирования и применения вакцинопрофилактики.

В Российской Федерации первым звеном в лабораторной диагностике ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки является цитологическое исследование, результат которого влияет на тактику дальнейшего ведения пациентки. Гистологическое исследование проводится на третьем этапе диагностики, строго при наличии показаний к его проведению, и его результат становится решающим

при постановке диагноза [1]. Для цитологического исследования характерны как ложноположительные, так и ложно-отрицательные результаты, обусловленные качеством взятия материала, используемыми инструментами, особенностями подготовки к исследованию, способом окрашивания препарата, опытом специалистов [2–4]. Для гистологического исследования в большей степени свойственны ложноотрицательные результаты, связанные с ограниченностью участка, предоставляемого для оценки [3]. Валидация цитологического исследования относительно гистологического является международной практикой и способствует оценке качества проводимых диагностических мероприятий и разработке корректирующих мер для достижения целевых параметров вторичной профилактики.

В мировой практике для совершенствования скрининга ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки применяется ВПЧ-тест на основе ПЦР-РВ. Эффективность этого метода определяется диагностической чувствительностью и специфичностью выявления плоскоклеточного интраэпителиального поражения высокой степени (HSIL) [5]. На уровень диагностических характеристик влияют в том числе количество и состав определяемых методикой типов ВПЧ. Методики, валидированные и используемые в международной практике, направлены на определение 13–14 типов ВПЧ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) с частичным генотипированием 16 и 18 типов вируса. В российской практике отсутствуют

требования, а также недостаточно информации о валидации и диагностических характеристиках применяемых отечественных тестов и о ценности дифференциации отдельных типов ВПЧ.

Цель исследования – оценка диагностических характеристик лабораторных методов и ревалентности применения ВПЧ-теста с расширенным генотипированием при вторичной профилактике рака шейки матки.

Материалы и методы

Проведена оценка результатов обследования 653 женщин ($M = 33,55$ лет, $Me = 32,0$ лет, $IQR: 26–38$ лет), инфицированных ВПЧ четырнадцать (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) типов с интраэпителиальными неоплазиями различной степени тяжести, а также с их отсутствием, обращавшихся во ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора с 2015 г. по 2023 г. Критериями включения в исследование служили: возраст 19–65 лет, согласие на проведение обследования, наличие данных ко-тестирования (цитологическое исследование и положительный ВПЧ-тест), гистологического исследования (по показаниям) не позднее 6 месяцев от момента ко-тестирования и отсутствие хирургического лечения в период между взятием материала. Критерием исключения служила беременность. Анализируемые данные включали результаты цитологического исследования, ВПЧ-теста и гистологического исследования. Всем участницам исследования ($n = 653$) было назначено цитологическое исследование и ВПЧ-тестирование, проведенные в ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора. Кольпоскопически направленная биопсия и гистологическое исследование 219 женщинам ($M = 36,57$ лет, $Me = 35,0$ лет, $IQR: 30–41$ лет) по показаниям в соответствии с клиническими рекомендациями «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки» (2020) [1] в ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. В исследовании использовалась база данных «Распространенность вируса папилломы человека различного канцерогенного риска среди населения Московского региона» (ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, свидетельство о государственной регистрации № 2022621655) [6].

Во время проведения осмотра врачом-гинекологом у всех участниц исследования взят соскоб со слизистой оболочки шейки матки (эктоцервикс и эндоцервикс) с помощью щетки эндоцервикальной «Rovers Cervex-Brush Combi» («Rovers Medical Devices B.V.», Нидерланды) в виа-лу 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 [7].

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

ПЦР проводилось с использованием набора реагентов: «АмплиСенс® ВПЧ ВКР генотип-титр-FL» (ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, РФ), позволяющим дифференцировать четырнадцать типов ВПЧ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68). Экстракция ДНК из образцов эпителиальных клеток выполнена с помощью комплекта реагентов «АмплиСенс® ДНК-сорб-Д» (ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, РФ). ПЦР 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 учтены только результаты, соответствующие критериям валидности по параметру качества взятия биологического материала в образце: >500 клеток – адекватный образец; <500 клеток – неадекватный.

Прицельная кольпоскопически направленная биопсия и петлевая электроэксцизия шейки матки с последующим патологоанатомическим исследованием биопсийного/операционного материала проводилась пациенткам с цитологическими заключениями: ASCUS, ASC-H, LSIL, при наличии данных по выявлению ВПЧ онкогенных типов и аномальной кольпоскопической картине, а также HSIL и РШМ при любом ВПЧ-статусе.

Для оценки сходимости цитологического и гистологического исследований учтены результаты обоих методов, полученные при обследовании 219 женщин. Результаты цитологического исследования классифицированы в соответствии с системой Bethesda (2014), гистологического – классификацией опухолей ВОЗ (2019).

Для оценки частоты встречаемости и роли четырнадцати типов ВПЧ в развитии патологии эпителия шейки матки анализировали данные ВПЧ-теста, разделенные на 3 группы в соответствии с заключениями: NILM (negative for intraepithelial lesion or malignancy – отсутствие интраэпителиальных поражений) ($n = 217$); LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesions – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени) ($n = 217$); HSIL+ (high-grade squamous intraepithelial lesions – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени, РШМ) ($n = 185$).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием 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 ($IQR = Q3–Q1$),

предсказательная ценность положительного результата (PPV), чувствительность (Sensitivity), специфичность (Specificity), 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 при помощи точного варианта теста « χ^2 » (в точном решении Фишера). Различия между группами считали статистически значимыми (статистически достоверными) при $p < 0,05$. Иерархическое ранжирование типов ВПЧ при HSIL+ сформировано путем последовательного выбора максимального PPV среди вновь рассчитанных при исключении случаев, содержащих типы, расположенных выше в иерархии. Кумулятивные чувствительность и специфичность при добавлении каждого последующего изучаемого типа в соответствии с иерархией PPV представлены в виде ROC кривой.

Результаты

1. Оценка сходимости результатов цитологического и гистологического исследований при диагностике интраэпителиального поражения шейки матки высокой степени

У 219 из 653 женщин определены показания для патологоанатомического исследования микробиоптата шейки матки. У 147 из 219 женщин (67,12%, ДИ 95%: 60,65–73,0%) результаты оценки состояния эпителия шейки матки двумя методами – цитологическим и гистологическим – были конкордантны, у 72 из 219 женщин (32,88%, ДИ 95%: 27,0–39,35%) – дискордантные (табл. 1).

Наибольшее число несовпадений (26/72 – 36,11%, ДИ 95% [25,98–47,65%]) относилось к расхождению анализируемых результатов по HSIL, ASC-H/LSIL (цитологическое исследование/гистологическое исследование). 13/72 (18,06%; ДИ 95% [10,87–28,49%]) – LSIL/HSIL, 12/72 (16,67%; ДИ 95% [9,8–26,91%]) – NILM/HSIL, 6/72 (8,33%; ДИ 95% [3,87–17,01%]) – HSIL, ASC-H/NILM, 4/72 (5,56%; ДИ 95% [2,18–13,44%]) – ASCUS/HSIL и 1/72 (1,39%; ДИ 95% [0,25–7,46%]) – ASCUS/NILM.

Примечательно, что среди дискордантных результатов NILM/HSIL в 7 из 12 (58,33%; ДИ 95% [31,95–80,67%]) при цитологическом исследовании выявлено наличие реактивных изменений. При обнаружении карциномы отмечалось полное (100%) несовпадение цитологических и гистологических результатов исследований. В 8 случаях карцинома, диагностированная по данным цитологического исследования, при гистологическом исследовании верифицирована, как HSIL. В двух случаях выявленные по результатам цитологии LSIL и HSIL в гистологическом исследовании относили к карциноме. Всего на основании данных гистологического исследования верифицировано 183 случая HSIL и 2 случая РШМ. Диагностическая чувствительность цитологического исследования по выявлению HSIL+ составила 83,78%, если считать за истинно положительный результат любой результат, отличный от NILM, подтвержденный любым результатом гистологического исследования, отличным от NILM, то величина данного показателя составляет 94,34%. Диагностическая специфичность в рамках данного исследования не рассчитывалась ввиду отсутствия случаев истинно

Таблица 1. Распределение дискордантных результатов цитологического и гистологического исследований в порядке убывания частоты встречаемости

Table 1. Distribution of the discordant results of cytology and histology in descending order of their frequency

Вариант дискорданта, цитологическое исследование/гистологическое исследование Discordance type Cytology/Histology	Всего, абс. All	%	95% ДИ 95% CI	
			от from	до till
HSIL, ASC-H/LSIL	26	36,11	25,98	47,65
LSIL/HSIL	13	18,06	10,87	28,49
NILM/HSIL	12	16,67	9,8	26,91
РШМ/HSIL	8	11,11	5,74	20,42
HSIL, ASC-H/NILM	6	8,33	3,87	17,01
ASCUS/HSIL	4	5,56	2,18	13,44
ASCUS/NILM	1	1,39	0,25	7,46
LSIL/РШМ	1	1,39	0,25	7,46
HSIL/РШМ	1	1,39	0,25	7,46

Примечание: ASC-H – атипичские клетки плоского эпителия, нельзя исключить тяжелое поражение, ASCUS – атипичские клетки плоского эпителия неясного значения, РШМ – рак шейки матки.

Note: ASC-H – atypical squamous cells can't not exclude HSIL, ASCUS – atypical squamous cells of undetermined significance, РШМ – cervical cancer.

негативных результатов, обусловленных этическими нормами при проведении диагностических манипуляций.

Таким образом, для дальнейшего анализа отобраны результаты обследования 619 женщин, инфицированных одним или несколькими типами ВПЧ из четырнадцати изучаемых. У 217 из 619 женщин состояние эпителия шейки матки охарактеризовано при цитологическом исследовании как NILM ($M = 32,78$ лет, $Me = 31$ год, $IQR 25-37$ лет), у 217 из 619 – LSIL ($M = 31,54$ лет $Me = 29$ лет, $IQR 25-35$ лет) и у 185 из 619 женщин – HSIL+ (HSIL, PШМ) ($M = 36,49$ лет, $Me = 35$ лет, $IQR 30-41$ лет).

2. Частота выявления ВПЧ четырнадцати онкогенных типов у женщин при патологии эпителия шейки матки различной степени и ее отсутствии

Среди женщин с выявленным в цитологическом исследовании NILM наиболее часто обнаруживали 16 (12,90%, ДИ 95% [9,14–17,58%]), 31 (12,90%, ДИ 95% [9,14–17,58%]) и 51 (10,60%, ДИ 95% [7,22–14,95%]) типы ВПЧ; с LSIL – 16 (28,57%, ДИ 95% [23,09–24,59%]), 56 (16,59%, ДИ 95% [12,30–21,71%]) и 33 (12,44%, ДИ 95% [8,75–17,06%]) типы ВПЧ; с HSIL+ – 16 (63,24%, ДИ 95% [56,41–69,69%]), 33 (15,68%, ДИ 95% [11,22–21,13%]) и 31 (9,73%, ДИ 95% [6,30–14,30%]) типы ВПЧ. Частота встречаемости различных типов в зависимости от диагноза среди ВПЧ-инфицированных женщин представлена на рисунке 1.

3. Иерархическая значимость ВПЧ четырнадцати онкогенных типов при выявлении интраэпителиального поражения шейки матки высокой степени и PШМ

Иерархическая организация типов ВПЧ, основанная на максимальном значении HSIL+

индивидуально для каждого типа ВПЧ и и вычисляемая последовательным исключением из анализа образцов, содержащих типы ВПЧ с большим PPV, представлена в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, выявление ВПЧ 16 и 33 типов наиболее часто указывает на наличие неопластических изменений. Частота встречаемости этих типов также повышается с увеличением тяжести дисплазии и при HSIL+ достоверно отличается от частоты встречаемости при отсутствии патологии ($p < 0,001$) (рис. 2).

Выявление первых 6 типов иерархической лестницы (ВПЧ 16, 33, 58, 35, 45 и 31 типов) обеспечит чувствительность и специфичность диагностического инструмента, приближенные к значениям 93% и 95% соответственно. Дальнейшее расширение количества определяемых типов приведет к увеличению диагностической чувствительности выявления HSIL+ до 99% и некоторому снижению диагностической специфичности до 88%. Кумулятивные диагностические характеристики выявления HSIL+ представлены на рисунке 3.

Обсуждение

Точность диагностики интраэпителиальной неоплазии шейки матки во многом обусловлена конкордантностью результатов цитологического и гистологического исследований. Сходимость результатов цитологического и гистологического исследований при диагностике HSIL+ в настоящем изыскании составила 67,12%. В исследованиях, проведенных в России в 2017, 2020 и 2021 гг., доля совпадающих результатов цитологического и гистологического исследований по отношению к HSIL составляла 62,2% [9], 57,9% [10] и 46,74% [11] соответственно.

Рисунок 1. Частота встречаемости четырнадцати онкогенных типов среди ВПЧ-инфицированных женщин при патологии эпителия шейки матки различной степени и ее отсутствии

Figure 1. The incidence of fourteen oncogenic genotypes among HPV-infected women with different degree of cervical dysplasia and without it

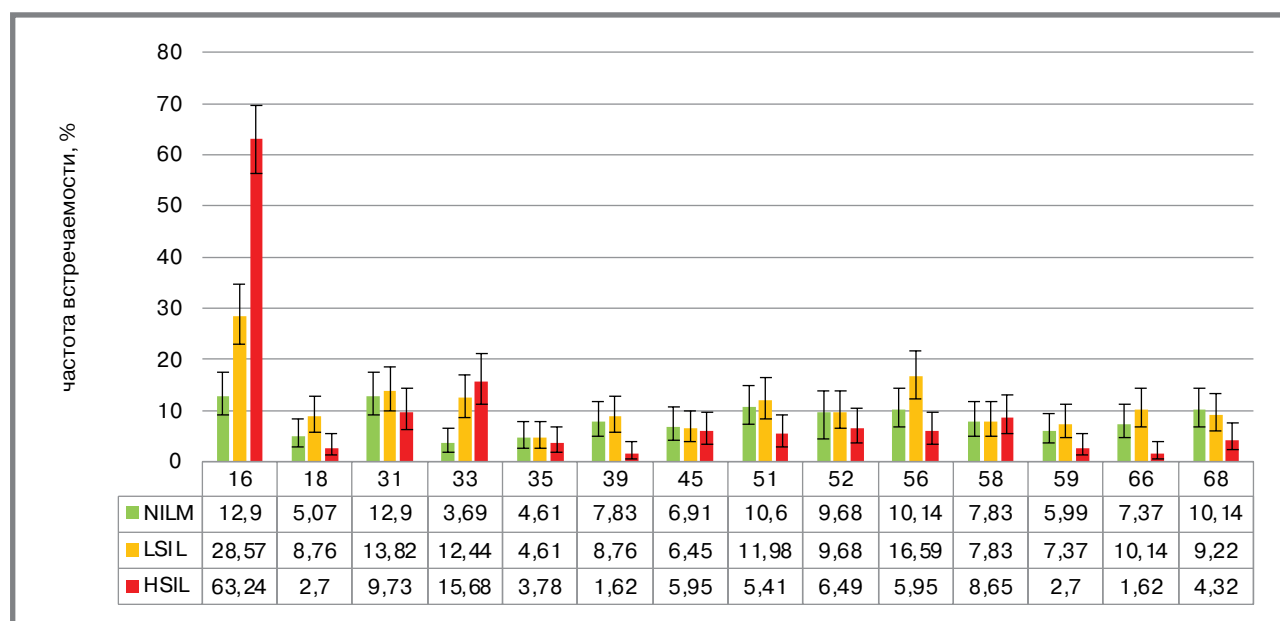


Таблица 2. Ранжирование типов ВПЧ в соответствии с PPV для выявления HSIL+
Table 2. Oncogenic HPV genotype-specific PPV and hierarchical ranking by PPV for HSIL+

Тип ВПЧ HPV type	Для индивидуальных типов For individual HPV type			Иерархическое ранжирование Hierarchical ranking				Кумулятивные характеристики Cumulative characteristics				
	PPV*, %	95% ДИ 95% CI		всего N at risk	HSIL	ВПЧ+ HPV+	PPV*, %	HSIL+	ВПЧ+ HPV+	чувствительность sensitivity	специфичность** specificity**	PPV**, %
		от from	до till									
16	80,69	74,08	86,18	402	117	145	80,69	185	117	0,63	0,98	6,89
33	78,38	64,84	88,23	257	22	30	73,33	185	139	0,75	0,98	6,40
58	48,48	33,54	63,65	227	12	28	42,86	185	151	0,82	0,97	4,89
35	41,18	22,98	61,67	199	6	16	37,50	185	157	0,85	0,97	4,29
45	42,31	26,59	59,43	183	6	19	31,58	185	163	0,88	0,96	3,71
31	39,13	27,00	52,45	164	9	31	29,03	185	172	0,93	0,95	3,04
18	31,25	15,20	52,38	133	2	10	20,00	185	174	0,94	0,94	2,85
52	36,36	22,91	51,83	123	4	22	18,18	185	178	0,96	0,93	2,50
39	15,00	5,73	31,70	101	2	18	11,11	185	180	0,97	0,92	2,24
59	27,78	13,34	47,64	83	1	11	9,09	185	181	0,98	0,92	2,11
56	33,33	20,40	48,71	72	2	23	8,70	185	183	0,99	0,91	1,87
51	30,30	17,96	45,52	49	1	18	5,56	185	184	0,99	0,90	1,71
68	26,67	14,73	42,28	30	0	18	0,00	185	184	0,99	0,89	1,56
66	15,79	6,05	33,14	12	0	12	0,00	185	184	0,99	0,88	1,48

Примечание: *без учета распространенности 14 типов ВПЧ, ** – с учетом поправки на распространенность 14 типов ВПЧ, описанной ранее [8]
 Note: *without adjusting for the prevalence of 14 HPV genotypes, ** – after adjusting for the prevalence of 14 HPV genotypes, described previously [8]

Рисунок 2. Частота встречаемости 16 типа (А) и 33 типа (В) среди женщин, инфицированных ВПЧ, с различными состояниями эпителия шейки матки, и достоверность различий частот встречаемости между группами с различными диагнозами при попарном сравнении
Figure 2. The incidence of HPV 16 (A) and HPV 33 (B) among HPV-infected women with different cervical epithelium status, and difference in the incidence among groups with different diagnoses in pairwise comparisons

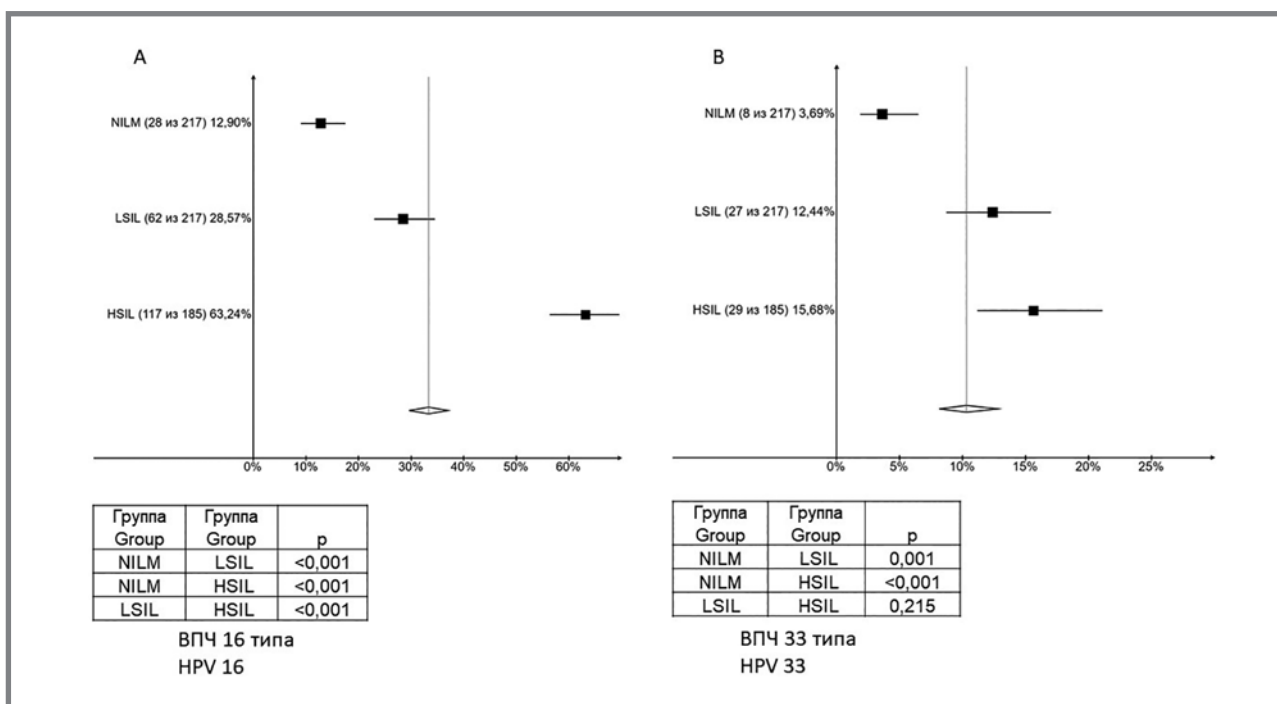
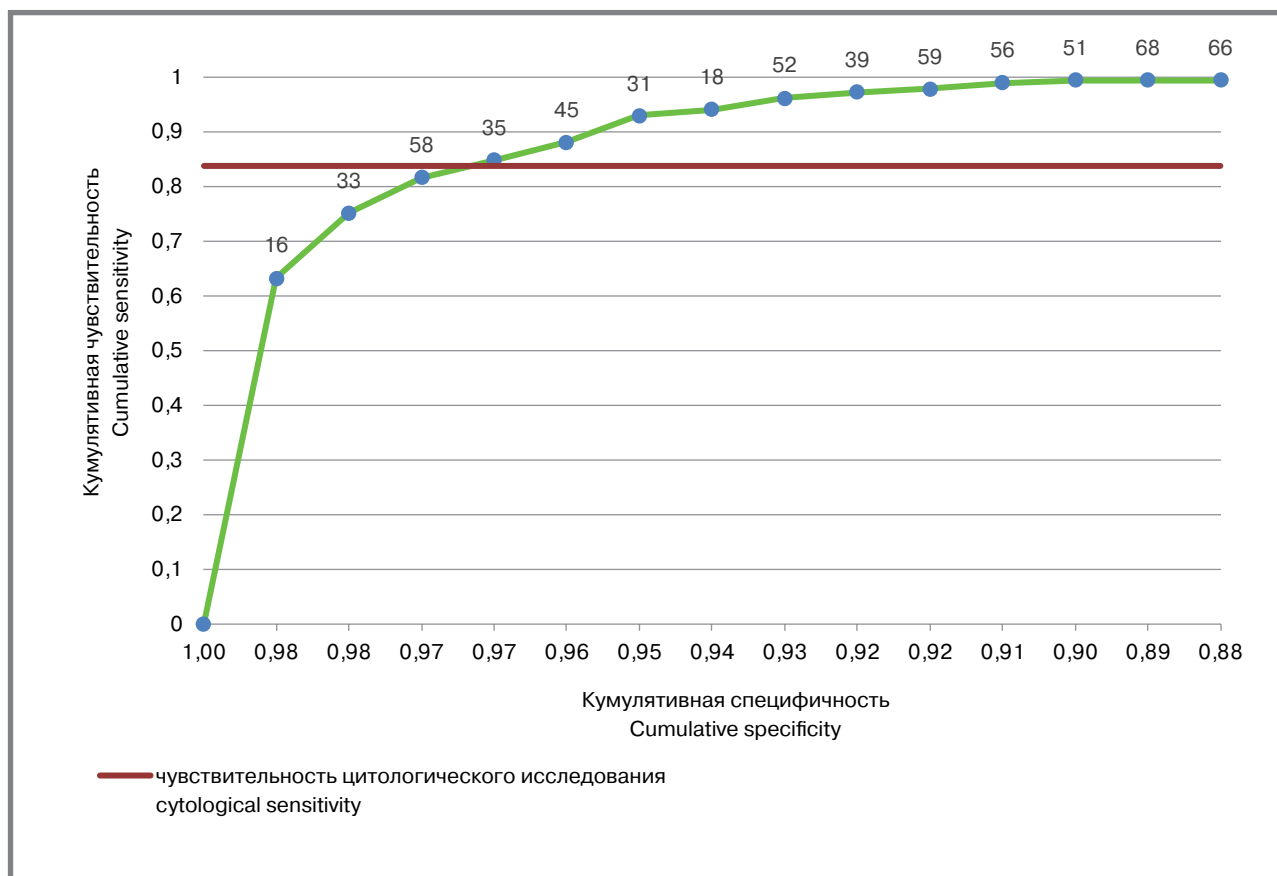


Рисунок 3. ROC-кривая кумулятивной диагностической чувствительности и кумулятивной диагностической специфичности ВПЧ-теста для выявления HSIL+

Figure 3. ROC curve of cumulative clinical sensitivity and specificity of HPV-test for HSIL+



Примечание: вычисления проведены при добавлении типов последовательно в соответствии с рассчитанной иерархией (точные значения указаны в таблице 2).

Note: calculated by adding genotypes sequentially according to the hierarchical ordering (exact values are in table 2).

В зарубежных источниках отмечаются дискорданты порядка 11–27% [12,13]. Количество расхождений связывают, главным образом, с опытом и специализацией врачей-клинических цитологов, а также со способом взятия и окраски препаратов [9,10]. Одной из наиболее частых причин расхождений результатов является наличие воспаления на момент взятия материала для исследования, которое может маскировать дисплазию, обуславливая ложноотрицательные заключения или, наоборот, способствовать гипердиагностике [3,9]. В представленном исследовании 58% женщин с наличием признаков воспаления получили ложноотрицательное заключение цитологического исследования с последующей верификацией HSIL гистологическим исследованием, что суммарно составило 10% от всех дискордантных случаев. Общее количество ложноотрицательных результатов составило 41,7% (30/72) среди дискордантных случаев, полученных при использовании двух методов, и 13,7% (30/219) среди всех случаев, для которых известен результат обследования двумя методами.

Диагностическая чувствительность цитологического метода составила 83,78%. В связи с тем, что при любом положительном результате

цитологического исследования, отличным от нормы, проводится дальнейшее расширенное обследование, обоснован способ расчета данного показателя с учетом любого положительного результата цитологического исследования, отличного от NILM, совпадающего с положительным заключением гистологического исследования, отличного от NILM. При таком способе расчета диагностическая чувствительность цитологического метода составила 94,34%. В исследовании, проведенном А. Асатуровой с соавт. в России (2022), была получена диагностическая чувствительность цитологического метода, равная 87,6% [10]. Различие в значениях изучаемого показателя может быть обусловлено использованием нами исключительно жидкостной методики для проведения исследования, в отличие от упомянутой работы, где применялся также и традиционный способ. По данным, консолидированным зарубежными исследователями, диагностическая чувствительность цитологического исследования варьирует от 52 до 94% [14]. Необходимо отметить, что полученные данные по диагностической чувствительности цитологического метода в нашем исследовании, а также в цитируемых работах отечественных авторов имеют

высокие значения, по сравнению со среднероссийскими и региональными, поскольку выполнены в специализированных учреждениях врачами-клиническими цитологами высшей квалификации. Однако даже при столь оптимистичных характеристиках, полученных в представленном исследовании, цитологический метод не позволяет выявить все случаи HSIL. Для повышения чувствительности активных мероприятий вторичной профилактики во многих странах мира с успехом применяют ВПЧ-тест на основе метода ПЦР-РВ [15].

Результативность вторичной профилактики РШМ зависит от значений диагностических характеристик используемых инструментов лабораторной диагностики (эффективности использования лабораторного компонента). В случае ВПЧ-теста они во многом определяются количеством и составом определяемых типов вируса (диагностических мишеней). В целом проведенное исследование показало, что иерархия ВПЧ онкогенных типов по значимости их для выявления HSIL+ согласуется с филогенетической классификацией: наблюдается снижение роли типов ВПЧ в соответствии с принадлежностью к филогенетическим ветвям: $\alpha 9$ (ВПЧ 16 – первая, ВПЧ 33 – вторая, ВПЧ 58 – третья, ВПЧ 35 – четвертая иерархические позиции) > $\alpha 7$ (ВПЧ 45 – пятая, ВПЧ 18 – седьмая, ВПЧ 39 – девятая, ВПЧ 59 – десятая иерархические позиции) > $\alpha 5/\alpha 6$ (ВПЧ 56 – одиннадцатая, ВПЧ 51 – двенадцатая иерархические позиции). Сходная тенденция была отмечена и в зарубежном исследовании, проведенном в 2019 г. [16]. Роль отдельных онкогенных типов в развитии HSIL+ необходимо прицельно изучать для определения тактики диагностики и профилактики инфицирования значимыми типами ВПЧ.

В связи с распространенным представлением о наибольшей ассоциации РШМ с ВПЧ 16 и 18 типов [17,18] существуют ПЦР-методики, основанные на выявлении только данных двух типов либо их отдельным определением среди других типов. На ведущей роли ВПЧ 16 и 18 типов в развитии РШМ основаны рекомендации Американского общества кольпоскопии и патологии шейки матки (ASCCP) по ведению пациентов в случае аномальных результатов скрининга РШМ [19]. Однако для эффективного предотвращения развития РШМ необходимо выявлять заболевание на стадии предрака – HSIL [1]. Примечательно, что ранговое распределение типов в образцах предрака отличается от такового при карциноме [17,20–22]. В представленном исследовании ВПЧ 18 типа занимает лишь восьмое ранговое место по частоте выявления при HSIL+ среди женщин Московского региона и седьмое место в иерархии PPV для обнаружения HSIL+ (при исключении влияния типов, имеющих больший PPV). В зарубежных исследованиях также показано, что 18 тип вируса уступает другим онкогенным типам по частоте встречаемости при HSIL и имеет более низкий PPV

по сравнению с некоторыми другими типами ВПЧ [16,21]. Разрыв между ранговыми местами ВПЧ 18 типа при HSIL и РШМ может объясняться тем, что неоплазия, вызванная данным типом вируса, развивается преимущественно в цилиндрическом эпителии цервикального канала и не визуализируется при кольпоскопическом обследовании вплоть до этапа инвазивного рака, затрудняя своевременную диагностику и лечение. Таким образом, несмотря на установленное седьмое иерархическое место ВПЧ 18 типа по значению PPV для выявления HSIL+, его отдельное определение при проведении ВПЧ-тестирования представляется чрезвычайно важным в связи со вторым местом по значимости после ВПЧ 16 типа в развитии карциномы.

Обращает на себя внимание существенная доля случаев HSIL+, ассоциированных с ВПЧ 33 типа (16% (29/185) в общем и 12% (22/185) при исключении случаев сочетанной инфекции с ВПЧ 16 типа); достоверно более частая встречаемость ВПЧ 33 типа среди женщин с HSIL+, чем среди женщин с NILM, инфицированных ВПЧ ($p < 0,001$); второе место ВПЧ 33 типа в иерархии PPV для выявления HSIL+. По данным других исследований, проведенных на разных территориях России, отмечается также высокое распространение ВПЧ 33 типа при интраэпителиальной неоплазии шейки матки высокой степени [22–26]. В зарубежных исследованиях, аналогично, показана значимая роль ВПЧ 33 типа в развитии тяжелой дисплазии, в том числе второе или третье ранговое место по распространенности при HSIL, иерархическая PPV и относительный риск на уровне второго места после ВПЧ 16 типа [16,27–30].

Третье место в иерархии значимости для выявления HSIL занимает в представленном исследовании ВПЧ 58 типа, часто именуемый «азиатским». Его распространенность при HSIL определяется на уровне пятого рангового места. Относительно встречаемости ВПЧ 58 типа на разных территориях и его роли в развитии HSIL имеются несколько разнящиеся данные. Так, в американском исследовании он занимает шестое место в иерархии PPV для выявления случаев HSIL [16], результаты мета-анализа (7094 случаев HSIL среди женщин из 38 стран) указывают на четвертое ранговое место по частоте встречаемости [17], в японском и итальянском исследованиях – третье место [29,31], в российском – четвертое [22,23,32]. Таким образом, по совокупности данных ВПЧ 58 типа является кандидатом на третье место по значимости для развития HSIL+ в России. Это обусловлено тем, что PPV является более значимой характеристикой, чем распространенность, поскольку отражает роль в развитии патологии редко встречающихся типов.

Из вышеизложенного следует, что при проведении скрининга в России необходимо определять наличие ВПЧ 16 и 33 типов ввиду их особенной значимости при HSIL+, а также ВПЧ 18 типа ввиду его распространенности в карциномах. Выявление

всего трех основных типов недостаточно (кумулятивная чувствительность – 77%). При выявлении 12–14 типов ВПЧ чувствительность диагностического инструмента составляет более 99% в то время, как чувствительность цитологического исследования – 83,78% (рис. 3). Однако при определении наличия ВПЧ широкого спектра без дифференциации типов оценить вероятность наличия HSIL+ в каждом конкретном случае и скорректировать тактику ведения пациента невозможно (PPV существенно варьирует для разных типов).

Для повышения PPV и диагностической специфичности ВПЧ-теста следует рассматривать дополнительные возможности ПЦР-исследования, такие как определение значимой концентрации вируса, что будет представлено в наших дальнейших работах.

Заключение

Согласно данным, полученным и представленным нами, сходимость результатов цитологического и гистологического исследований составляет 67,12%, наибольшая дискордантность касается HSIL, ASC-H/LSIL (цитологическое исследование/гистологическое исследование). Диагностическая чувствительность цитологического метода при определении HSIL+ составляет 83,78% и при выявлении любых результатов, отличных от нормы, достигает 94,34%. Увеличение диагностической чувствительности до 99,5% возможно за счет использования ВПЧ-теста, определяющего не менее 12 онкогенных типов вируса. Структура

популяции ВПЧ онкогенных типов варьирует в зависимости от степени неоплазии. Наиболее часто при всех состояниях эпителия шейки матки встречается ВПЧ 16 типа. Случаи HSIL+ чаще всего ассоциированы с ВПЧ 16 (63,24%, ДИ 95% [56,41–69,69%]), 33 (15,68%, ДИ 95% [11,22–21,13%]) и 31 (9,73%, ДИ 95% [6,30–14,30%]) типов, при общей тенденции снижения вклада ВПЧ онкогенных типов в соответствии с их принадлежностью к филогенетическим группам: $\alpha 9 > \alpha 7 > \alpha 5 / \alpha 6$. Дифференциация отдельных типов ВПЧ дает представление о вероятности наличия HSIL+ в каждом конкретном случае инфицирования с наибольшей предсказательной ценностью (PPV) для ВПЧ 16 и 33 типов. Индивидуальная иерархическая PPV отдельных типов ВПЧ для HSIL+ убывает в следующем порядке: 16 > 33 > 58 > 35 > 45 > 31 > 18 > 52 > 39 > 59 > 58 > 56 > 68 > 66.

Таким образом, показано, что ВПЧ-тест является надежным инструментом для проведения вторичной профилактики РШМ. ВПЧ-тест с дифференциацией отдельных типов дает более полное представление о риске наличия HSIL+. Полученные в ходе применения ВПЧ-теста данные по распространенности, этиологической структуре, иерархической значимости ВПЧ онкогенных типов будут являться основой для разработки направлений совершенствования информационной подсистемы эпидемиологического надзора за ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки.

Литература

1. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки. Клинические рекомендации. 2020. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/597_1. Ссылка активна на 22.02.2024
2. Сушинская Т. В., Волченко Н. Н., Доброхотова Ю. Э. и др. Эффективность цитологической диагностики цервикальной интраэпителиальной неоплазии и рака шейки матки в зависимости от способа взятия материала. Онкогинекология. 2017. №3, С. 51–59.
3. Tritz D.M., Weeks J.A., Spire S.E., et al. Etiologies for non-correlating cervical cytologies and biopsies. Am J Clin Pathol. 1995. Vol. 103, N5. P. 594–597.
4. Tzeng J.E., Chen J.T., Chang M.C., et al. Discordance between uterine cervical cytology and biopsy: results and etiologies of a one-year audit Kaohsiung. J Med Sci. 1999. Vol. 15, N1. P. 26–31.
5. Meijer C.J., Berkhof J., Castle P.E., et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. Int J Cancer. 2009. Vol. 124, N3. P. 516–520.
6. 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.
7. Домонова Э. А., Творогова М. Г., Подколзин А. Т. и др. Взятие, транспортировка, хранение биологического материала для ПЦР-диагностики: Методические рекомендации. Методические рекомендации / М.: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2021. – 112 с.
8. 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; Т.22, №4 С.75–85.
9. Барина И.В., Кан С.О., Волощук И.Н., и др. (2020). Сопоставление результатов гистологического и цитологического исследования при патологии шейки матки. Взгляд патологоанатома. Новости клинической цитологии России. 2020. Т.24, №4. С. 26–30.
10. Asaturova A., Dobrovol'skaya D., Magnaeva A., et al. Cervical Cytology-Histology Correlation Based on the American Society of Cytopathology Guideline (2017) at the Russian National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology. Diagnostics (Basel). 2022. Vol. 12, N1. P. 210.
11. Амтеева Д. И., Асатурова А. В., Назарова Н. М. и др. (2021). Сопоставление результатов клинических и морфологических методов исследований при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки (ретроспективное исследование). Гинекология, Т.23, №1. С. 78–82.
12. Joste N. E., Crum C. P., Cibas E. S. Cytologic/histologic correlation for quality control in cervicovaginal cytology: experience with 1,582 paired cases. American journal of clinical pathology. 1995. Vol. 103, N1. P. 32–34.
13. 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. Vol. 31, N1. P. 53–58.
14. Koliopoulos G., Nyaga V.N., Santesso N., et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. Cochrane Database Syst Rev. 2017. Vol. 8, N8. P. CD008587.
15. Bruni L., Serrano B., Roura E., et al. Cervical cancer screening programmes and age-specific coverage estimates for 202 countries and territories worldwide: a review and synthetic analysis Lancet Glob Health. 2022. Vol. 10, N8. P. e1115–e1127.
16. 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, N11. P. 1816–1824.
17. de Sanjose S., Quint W.G., Alemany L., et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study Lancet Oncol. 2010. Vol. 11, N11. P. 1048–1056.
18. Combes J.D., Guan P., Franceschi S., et al. Judging the carcinogenicity of rare human papillomavirus types Int J Cancer. 2015. Vol. 136, N3. P. 740–742.
19. Perkins R.B., Guido R.S., Castle P.E., et al. 2019. ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors [published correction appears in J Low Genit Tract Dis. 2020 Vol. 24, N4. P. 427] J Low Genit Tract Dis. 2020, Vol. 24 N2. P. 102–131.
20. 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 P. K1–K16.

21. Guan P, Howell-Jones R, Li N, et al. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer. *International journal of cancer*. 2012. Vol.131, N10. P. 2349–2359.
22. Мкртчян Л. С., Каприн А. Д., Иванов С. А. и др. Распространённость вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска при неопластических патологиях шейки матки. Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2018. Т.27, №3. С.55–64
23. Смолякова Р. М., Матвеевич О. П., Гутковская Е. А. и др. Молекулярно-генетическая диагностика вирусов папилломы человека при дисплазиях и раке шейки матки. Проблемы здоровья и экологии. 2010. (Приложение 1 (23)), С. 52–54.
24. Вязова А. А., Куведова Д. А., Трофимова О. Б. и др. Выявление вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска и оценка физического статуса вирусной ДНК методом полимеразной реакции при поражении цервикального эпителия. Клиническая лабораторная диагностика. 2013. Т.8, С. 24–26.
25. Бруснигина Н. Ф., Махова М. А., Черневская О. М. и др. Частота выявления вируса папилломы человека, ассоциированного с онкопатологией шейки матки, у женщин Нижнего Новгорода. Здоровье населения и среда обитания. 2020. Т.3, №324. С. 44–47.
26. Долгушина В. Ф., Абрамовских О. С. Распространенность различных генотипов вируса папилломы человека при патологии шейки матки. Акушерство и гинекология. 2011. №4. С.69–74.
27. Cuzick J, Ho L, Terry G, et al. Individual detection of 14 high risk human papilloma virus genotypes by the PapType test for the prediction of high grade cervical lesions. *J Clin Virol*. 2014. Vol.60, N1. P. 44–49.
28. Franceschi S, Clifford G.M., et al. A study of the impact of adding HPV types to cervical cancer screening and triage tests. *J Natl Cancer Inst*. 2005. Vol.97, N12. P. 938–941.
29. Nakamura Y, Matsumoto K, Satoh T, et al. HPV genotyping for triage of women with abnormal cervical cancer screening results: a multicenter prospective study. *Int J Clin Oncol*. 2015. Vol.20, N5. P. 974–981.
30. Tao X, Austin R.M., Yu T, et al. Risk stratification for cervical neoplasia using extended high-risk HPV genotyping in women with ASC-US cytology: A large retrospective study from China. *Cancer Cytopathol*. 2022. Vol.130, N4. P. 248–258.
31. Martinelli M, Giubbi C, Saderi L, et al. Evaluation of Human Papilloma Virus (HPV) Genotyping and Viral Load Determination as Diagnostic Biomarkers of Cervical Cancer Risk. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Vol. 24, N2. P. 1320.
32. Назарова Н. М., Бурменская О. В., Суламанидзе Л. А. и др. Распространенность типов вируса папилломы человека аногенитальной области у пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки. Акушерство и гинекология. 2015. Т.12. С.89–96

References

1. Tservikalnaja intraepitelialnaja neoplasia, erosia i ektopion shejki matki. *Klinicheskie rekomendatsii*. Tservikalnaja intraepitelialnaja neoplasia, erosia i ektopion shejki matki. *Klinicheskie rekomendatsii*. 2020. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/597_1. Accessed: 22 February 2024. (In Russ.).
2. Sushinskaya TV, Volchenko NN, Dobrohotova EE, et al. Effectiveness of cytological diagnosis of cervical epithelial neoplasia and cervical cancer based on the tissue sampling method. *Onkogynecologiya*. 2017; 3:51–59 (In Russ.).
3. Tritz DM, Weeks JA, Spires SE, et al. Etiologies for non-correlating cervical cytologies and biopsies. *Am J Clin Pathol*. 1995;103(5):594–597. doi: 10.1093/ajcp/103.5.594
4. Tzeng JE, Chen JT, Chang MC, Ho WL. Discordance between uterine cervical cytology and biopsy: results and etiologies of a one-year audit. *Kaohsiung J Med Sci*. 1999;15(1):26–31.
5. Meijer, Chris J L M et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *International journal of cancer*. 2009;124(3): 516–20. doi:10.1002/ijc.24010
6. Domonova E.A., Popova A.A., Kuleshova O.B., et al. Rasprostranennost' virusa papillomy cheloveka razlichnogo kantserogenno riska sredi naseleniya Moskovskogo regiona. *Svidetel'stvo o registratsii bazi danih №2022621655*. 07.07.2022. (In Russ.).
7. Domonova EA, Tvorogova MG, Podkolzin AT, et al. Vzatiye, transportirovka, hraneniye klinicheskogo materiala dlia PCR-dagnostiki. *Metodicheskie rekomendatsii*. Moscow: Tsentralnij nauchno-issledovatel'skij institut epidemiologii 2021. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.36233/978-5-6045286-6-2> Available at: https://interlab-service.ru/consulting/adv/files/transporting_store.pdf/. Accessed: 22 February 2024. (In Russ.).
8. 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/10.31631/2073-3046-2023-2-4-75-85>
9. Barinova IV, Khan SO, Voloshuk IN, et al. Sopostavleniye rezultatov gistologicheskogo i tsitologicheskogo issledovaniy pri patologii shejki matki. *Vzgliad patologoanatoma*. Russian News of Clinical Cytology. 2020;24(4):26–30. (In Russ.). doi: 10.24412/1562-4943-2020-4-0005
10. Asaturova A, Dobrovolskaya D, Magnaeva A, et al. Cervical Cytology-Histology Correlation Based on the American Society of Cytopathology Guideline (2017) at the Russian National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 12(1):210. doi:10.3390/diagnostics12010210
11. Attoeva DI, Asaturova AV, Nazarova NM, 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. (In Russ.). DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200647
12. 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):32–34. doi:10.1093/ajcp/103.1.32
13. 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(1):53–58. doi:10.1111/cyt.12774
14. Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8(8):CD008587. doi:10.1002/14651858.CD008587.pub2
15. Bruni L, Serrano B, Roura E, et al. Cervical cancer screening programmes and age-specific coverage estimates for 202 countries and territories worldwide: a review and synthetic analysis [published correction appears in *Lancet Glob Health*. 2023 Jul;11(7):e1011]. *Lancet Glob Health*. 2022;10(8):e1115–e1127. doi:10.1016/S2214-109X(22)00241-8
16. Adcock R, Cuzick J, Hunt WC, 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;28(11):1816–1824. doi:10.1158/1055-9965.EPI-19-0239
17. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol*. 2010;11(11):1048–1056. doi:10.1016/S1470-2045(10)70230-8
18. Combes JD, Guan P, Franceschi S, et al. Judging the carcinogenicity of rare human papillomavirus types. *Int J Cancer*. 2015;136(3):740–742. doi:10.1002/ijc.29019
19. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24(2):102–131. doi:10.1097/LGT.0000000000000525
20. 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
21. Guan P, Howell-Jones R, Li N, et al. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer. *Int J Cancer*. 2012;131(10):2349–2359. doi:10.1002/ijc.27485
22. Mkrтчian LS, Kaprin AD, Ivanov SA, et al. Rasprostranennost' virusa papillomy cheloveka visokogo kantserogenno riska pri neoplasticheskikh patologiyah shejki matki. *Radiatsiya i risk*. 2018; 27(3):55–64. (In Russ.). DOI: 10.21870/0131-3878-2018-27-3-55-64
23. Smolyakova RM, Matyevich OP, Gutkovskaya EA, et al. Molecular-genetic diagnostics of human papillomavirus under dysplasia and cervical carcinoma. *Health and Ecology issues*. 2010. Suppl1(23):52–54. (In Russ.).
24. Viazovaia AA, Kuevda DA, Trofimova OB, et al. The identification of viruses of human papilloma of high carcinogenic risk and evaluation of physical status of viral DNA using technique of polymerase-chain reaction under affection of cervical epithelium. *Klin Lab Diagn*. 2013 Aug;(8):24–6. (In Russ.).
25. Brusnigina NF, Makhova MA, Cherevskaya OM, et al. Detection rates of human papillomavirus associated with cervical cancer in women of Nizhny Novgorod. *Public Health and Life Environment – PH&LE*. 2020;3(324):44–47. (In Russ.). DOI: <http://doi.org/10.35627/2219-5238/2020-324-3-44-47>
26. Dolgushina VF, Abramovskikh OS. Rasprostranennost' razlichnykh genotipov virusa papillomy cheloveka pri patologii shejki matki. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2011;4:69–74. (In Russ.).
27. Cuzick J, Ho L, Terry G, et al. Individual detection of 14 high risk human papilloma virus genotypes by the PapType test for the prediction of high grade cervical lesions. *J Clin Virol*. 2014;60(1):44–49. doi:10.1016/j.jcv.2014.02.002
28. Franceschi S, Clifford GM. Re: A study of the impact of adding HPV types to cervical cancer screening and triage tests. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(12):938–941. doi:10.1093/jnci/dji159
29. Nakamura Y, Matsumoto K, Satoh T, et al. HPV genotyping for triage of women with abnormal cervical cancer screening results: a multicenter prospective study. *Int J Clin Oncol*. 2015;20(5):974–981. doi:10.1007/s10147-015-0789-4
30. Tao X, Austin RM, Yu T, et al. Risk stratification for cervical neoplasia using extended high-risk HPV genotyping in women with ASC-US cytology: A large retrospective study from China. *Cancer Cytopathol*. 2022;130(4):248–258. doi:10.1002/cncy.22536

Original Articles

31. Martinelli M, Giubbi C, Saderi L, et al. Evaluation of Human Papilloma Virus (HPV) Genotyping and Viral Load Determination as Diagnostic Biomarkers of Cervical Cancer Risk. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(2): 1320. <https://doi.org/10.3390/ijms24021320>
32. Nazarova NM, Burmenskaja OV, Sulamadze LA, et al. Rasprostranennost' tipov virusa papillomi cheloveka anogenital'noj oblasti u patsientok s VPCH-assotsirovannimi zabolevanijami shejki matki. *Akusherstvo i ginekologija*. 2015; 12. 89–96. (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) 974-9646, 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) 974-9646. elvira.domonova@pcr.ms ORCID: 0000-0001-8262-3938
- **Галина Николаевна Минкина** – д. м. н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины. ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. 127006, Москва, ул. Долгоруковская, д.4. +7 (495) 684 53 40. minkinagn@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7594-6277
- **Татьяна Николаевна Романюк** – биолог, ФБУН Центральный «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а. +7 (495) 974-9646, 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) 974-9646, 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) 492-0184, 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) 672-1069, akimkin@pcr.ms. ORCID: 0000-0003-4228-9044

Поступила: 04.03.2024. Принята к печати: 04.04.2024.

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, Russian Federation. +7 (495) 974-9646, kuleshova.o@cmd.su, ORCID: 0000-0002-7338-9825
- **Elvira A. Domonova** – Dr. Sci. (Med.), 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 of Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation. +7 (495) 974-9646, elvira.domonova@pcr.ms. ORCID: 0000-0001-8262-3938
- **Galina N. Minkina** – Dr. Sci. (Med.), professor of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Russian University of Medicine» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. 4, Dolgorukovskaya street, Moscow, 127006 Russian Federation. +7 (495)684-5340. minkinagn@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7594-6277
- **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, Russian Federation. +7 (495) 974-9646 tatiana.romaniuk@pcr.ms. ORCID: 0009-0006-1952-907X
- **Andrey N. Gerasimov** – Dr. Sci. (Phys.-Math.), Professor, leading scientific researcher of Central Research Institute of Epidemiology of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation. +7 (495) 974-9646, 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 of Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation. +7 (915)492-0184, emvoronin@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5925-7757
- **Vasily G. Akimkin** – Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Laureate of the Prize of the Government of the Russian Federation in the field of science and technology, Director Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation. +7 (495) 672-1069. akimkin@pcr.ms. ORCID: 0000-0003-4228-9044

Received: 04.03.2024. Accepted: 04.04.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.