

Оптимизация скрининга рака шейки матки на основе результатов расширенного ВПЧ-теста

О. Б. Кулешова, В. Г. Акимкин, Э. А. Домонова, А. Н. Герасимов

ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

РЕЗЮМЕ

Оптимизация алгоритмов скрининга рака шейки матки является ключевым моментом реализации расширения охвата женщин мероприятиями вторичной профилактики.

Целью настоящего исследования явилась разработка подхода к оптимизации скрининга рака шейки матки на основе первичного расширенного ВПЧ-теста.

Материалы и методы. Для разработки прогностической модели оценки риска наличия цервикальной интраэпителиальной неоплазии высокой степени обследованы 619 женщин с использованием цитологического метода (n=619), молекулярно-биологического метода – расширенного ВПЧ-теста с генотипированием 14 типов и количественным определением вирусной нагрузки методом ПЦР-РВ (n=619) и гистологического метода по показаниям (n=185). Для валидации разработанной прогностической модели были использованы данные обследования 3842 женщин с применением цитологического и молекулярно-биологического (расширенный ВПЧ-тест) методов.

Результаты. Показано наличие возрастания концентрации вируса папилломы человека 14 типов суммарно и 16, 33 и 58 типов в отдельности при увеличении степени интраэпителиального поражения. Порогом высокой вероятности наличия цервикальной интраэпителиальной неоплазии высокой степени является концентрация ДНК ВПЧ (14 типов суммарно и 16, 33, 58 типов индивидуально) выше 4lg копий/10⁵ клеток человека. Разработанная многофакторная прогностическая модель для предсказания наличия интраэпителиального поражения высокой степени является статистически значимой и, в результате апробации, обладает 95,2% диагностической чувствительностью, 88,7% диагностической специфичностью, 16,0% предсказательной ценностью положительного результата, 99,9% предсказательной ценностью отрицательного результата и 88,9% диагностической эффективности.

Заключение. Предложенный алгоритм первичной сортировки результатов обследования пациенток, основанный на выполнении единственного метода диагностики – расширенного ВПЧ-теста, в перспективе позволит повысить специфичность первого этапа скрининга, снизить уровень гипердиагностики и количества уточняющих обследований женщин.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ВПЧ-тест, скрининг, сортировка, РШМ, HSIL, прогноз, вирусная нагрузка, генотипирование, ВПЧ

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

An approach to optimizing cervical cancer screening based on the results of an extended HPV-test

O. B. Kuleshova, V. G. Akimkin, E. A. Domonova, A. N. Gerasimov

Central Research Institute of Epidemiology of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russia

SUMMARY

Optimizing cervical cancer screening algorithms is the key to achieving increased coverage of women with secondary prevention activities.

The purpose of this study was to develop an approach to optimize cervical cancer screening based on a primary extended HPV-test.

Materials and methods. To develop a predictive model for assessing the risk of having severe cervical dysplasia women were examined using a cytological method (619), an extended HPV-test with genotyping (14 types) and quantitative determination of viral load (n=619) and a histological method (n=185) as indicated. To validate the developed prognostic model, data from examination of 3842 women using a cytological method and a molecular-biological method – an extended HPV test were calculated.

Results. The increase in the concentration of human papillomavirus with an increase in the degree of transformation of the cervical epithelium was shown for 14 types in total and 16, 33 and 58 types separately. The threshold for a high probability of severe cervical dysplasia is 4lg HPV DNA (14 HPV types in total and 16, 33, 58 types individually) per 10⁵ human cells. The developed multifactorial prognostic model for the presence of high-grade squamous intraepithelial lesion is statistically significant and, according to the results of validation, showed Se=95,2%, Sp=88,7%, PPV=16,0%, NPV=99,9%, and diagnostic efficiency=88,9%.

Conclusion. The proposed algorithm for primary sorting of patients, based on a single examination method – an extended HPV test, will make it possible to increase the specificity of the first stage of screening, reduce the level of overdiagnosis and the number of redundant examinations of women in the future.

KEYWORDS: HPV-test, screening, triage, cervical cancer, HSIL, prognosis, viral load, genotyping, HPV.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Рак шейки матки – одна из современных угроз здоровью и жизни женщин мира. Данное онкологическое заболевание признано управляемым при помощи профилактических мероприятий – первичной, вторичной и третичной профилактики. Одним из важнейших методов борьбы является скрининг, осуществляемый в рамках вторичной профилактики, позволяющий выявлять

заболевание на стадии предрака и проводить эффективное лечение [1]. Условием эффективного скрининга является обеспечение широкого охвата женщин при проведении диагностических мероприятий, что требует применения простого, стандартизованного, недорогого, воспроизводимого и точного метода. Прогрессивной стратегией в данном направлении борьбы с заболеванием

является применение ВПЧ-теста в качестве первичного, на основании результатов которого происходит ранжирование женщин для проведения дополнительного обследования [2].

Одной из особенностей ВПЧ-теста является высокая чувствительность, позволяющая выявлять как опасные случаи инфицирования, так и случаи транзитной инфекции, в связи с чем, положительный результат традиционного ВПЧ-теста неоднозначен в интерпретации, что является причиной широкого применения двойного теста (ВПЧ-тест + цитологическое исследование) на первом этапе скрининга, усложняющего и удорожающего обеспечение масштабного охвата [3]. Для снижения количества методов, применяемых на первом этапе при обследовании женщин в процессе скрининга необходимо усовершенствование подходов к интерпретации результатов ВПЧ-теста с возможностью проведения прогнозирования наличия плоскоклеточного интраэпителиального поражения высокой степени. Перспективу в данном направлении открывает применение расширенного ВПЧ-теста, позволяющего проводить определение типа присутствующего ВПЧ и его концентрации.

Целью настоящей работы явилась разработка подхода к оптимизации скрининга рака шейки матки на основе первичного расширенного ВПЧ-теста.

Материалы и методы

Проведено обследование 619 женщин, инфицированных ВПЧ, обращавшихся за медицинской помощью во ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора и прошедших обследование с применением цитологического, молекулярно-биологического (расширенный ВПЧ-тест) и гистологического (при наличии показаний к проведению исследования) методов.

Взятие соскоба со слизистой оболочки шейки матки выполнено с помощью эндоцервикальной щетки Rovers Cervex-Brush Combi (Rovers Medical Devices B. V., Нидерланды) в транспортную среду BDSurePath (BD Diagnostics, США), окрашивание микропрепарата проведено по методу Папаниколау, классификация результата осуществлялась в соответствии с международной терминологией Бетесда (The Bethesda System – TBS, 2014 г.).

Расширенный ВПЧ-тест выполнен методом ПЦР-РВ с помощью набора реагентов «АмплиСенс ВПЧ ВКР генотип-титр FL» производства ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. Оценивались: наличие и концентрация 14 типов ВПЧ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) индивидуально и суммарно.

Все случаи плоскоклеточного интраэпителиального поражения высокой степени и карциномы *in situ* шейки матки (HSIL) подтверждены гистологическим исследованием (количество (n)=185, средний возраст (M)=36,49 лет, медиана возраста (Me)=35 лет, интерквартильный размах ((IQR: Q1–Q3): 30–41лет). Случаи плоскоклеточного интраэпителиального поражения шейки матки низкой степени (LSIL) (n=217, M=31,54 лет Me=29 лет, IQR 25–35лет), и отсутствия ВПЧ-ассоциированных интраэпителиальных

поражений или злокачественных новообразований шейки матки (NILM) (n=217, M=32,78 лет, Me=31 лет, IQR 25–37лет) охарактеризованы цитологическим исследованием.

Разработанную прогностическую модель валидировали с использованием деперсонифицированных данных обследования 3842 женщин (M=35,51 год, от 18 до 80 лет, Me=34 года, IQR: 29–41 лет), полученных из базы данных, принадлежащей ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора «Распространенность вируса папилломы человека различного канцерогенного риска среди населения Московского региона» (свидетельство о государственной регистрации базы данных № RU2022621655, опублик. 07.07.2022) [4] за один календарный месяц. Расчет индивидуального риска наличия HSIL производили на основании возраста обследуемых и результатов расширенного ВПЧ-теста при помощи программы для ЭВМ, разработанной в ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора.

Для проведения расчетов использовались значения нормализованной концентрации ДНК ВПЧ (отношение количества ДНК ВПЧ к 10^5 клеток человека), выраженной в десятичных логарифмах (lg).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью электронной таблицы Microsoft Excel 2021 и пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 22.0. Корреляционный анализ проведен для установления связи между концентрацией ДНК ВПЧ и тяжестью интраэпителиальной неоплазии. Оценивалась корреляция изменения концентрации типоспецифической ДНК ВПЧ во всех образцах, содержащих данный тип, а также при селективном исключении образцов, содержащих типы ВПЧ с превосходящим значением предсказательной ценности положительного результата (PPV) согласно иерархии, описанной ранее [5]. Однофакторный дисперсионный анализ с апостериорным критерием Шеффе использован для проведения множественных попарных сравнений типоспецифической вирусной нагрузки и тяжести интраэпителиального поражения шейки матки, дополнительное сравнение групп проведено при помощи непараметрических критериев Манна-Уитни и Колмогорова-Смирнова, обладающих большей устойчивостью к отличию распределений от нормального распределения по сравнению с дисперсионным анализом.

Оценка порогового уровня концентрации ДНК ВПЧ для предсказания наличия HSIL проведена посредством ROC-кривых. Площадь под кривой (AUC) рассчитана для исходов HSIL. Пороговые значения концентрации ДНК ВПЧ рассчитаны исходя из оптимальных сочетаний чувствительности (Se) и специфичности (Sp) теста. Оценивали также предсказательную ценность положительного (PPV) и отрицательного (NPV) результатов и количество правильных результатов (диагностическую эффективность) моделей. Расчет произведен с учетом всех результатов, а также с исключением влияния типов ВПЧ с превосходящим PPV согласно иерархическому ранжированию. Построение многофакторной прогностической модели риска наличия HSIL выполнено при помощи метода бинарной логистической регрессии. С учетом возможностей метода ПЦР-РВ изучались значения нормализованных концентраций ДНК ВПЧ выраженных в lg с шагом в 1lg.

Результаты

1. Проектирование прогностической модели наличия цервикальной интраэпителиальной неоплазии высокой степени на основании данных лабораторного исследования

При обследовании 619 женщин с различной степенью интраэпителиального поражения шейки матки и его отсутствием по результатам корреляционного анализа установлено, что суммарная концентрация ДНК ВПЧ, а также концентрации ДНК ВПЧ типов 16, 33, 58, 52, 51, 56 значимо возрастают с увеличением тяжести интраэпителиального поражения (сила связи средняя), ДНК ВПЧ 31 типа значимо возрастает (сила связи слабая). При последовательном исключении влияния типов ВПЧ с превосходящим PPV (путем отбора результатов только тех случаев, при которых не выявлялся тип ВПЧ с более высоким PPV) значимо возрастают концентрации ДНК ВПЧ 16, 33, 58, 31, 52, 56 и 51 типов с увеличением силы корреляционной связи от 0,372 до 0,797. Описанные закономерности представлены в *таблице 1*.

Во всех случаях инфицирования без исключения суммарная концентрация ДНК ВПЧ 14 типов и концентрации ДНК ВПЧ 16, 33, 58 и 56 типов в соответствии с дисперсионным анализом, а также концентрации ДНК ВПЧ 31 и 52 типов в соответствии с непараметрическими критериями отличались для HSIL и NILM. В случае инфицирования ВПЧ 35 и 66 типов значимо отличались вирусная нагрузка только для состояний LSIL и NILM. Для ВПЧ 45, 18, 39, 59 и 68 типов значимых различий средних концентраций при различных степенях интраэпителиального поражения шейки матки и в норме не выявлено. Аналогичным способом с исключением влияния типов ВПЧ с превосходящим значением PPV, произведена оценка различия значений средних концентраций ДНК ВПЧ кроме 59, 56, 51, 68 и 66 типов ввиду недостаточности количества наблюдений для проведения анализа при исключении случаев

сочетанного инфицирования (микст инфекции). В случае определения суммарной концентрации ДНК ВПЧ 14 типов, а также ДНК ВПЧ 16, 33, 58 и 31 типов наблюдалось значимое различие значений средних концентраций при различных степенях интраэпителиального поражения шейки матки и в норме. Для ВПЧ 52, 45 и 35 типов наблюдались различия значений средних концентраций ДНК только при переходе от NILM к LSIL. Для ВПЧ 18 и 39 типов не найдено значимых различий значений средних концентраций ДНК ВПЧ в зависимости от состояния эпителиальных клеток.

По результатам ROC-анализа прогностическая модель зависимости концентрации ДНК ВПЧ и степени интраэпителиального поражения шейки матки была статистически значима только для значений суммарной концентрации ДНК ВПЧ 14 типов и индивидуальной концентрации ДНК ВПЧ 16, 33, 58 типов. Оптимальное значение порогового уровня составило 4 lg копий ДНК ВПЧ/10⁵ клеток человека для значения суммарной концентрации и индивидуальной концентрации ДНК ВПЧ 16, 33 и 58 типов. При пороговых значениях равных 4lg ДНК ВПЧ/10⁵ клеток человека характеристики модели составили: для суммарной концентрации ДНК 14 типов ВПЧ – Se=97,3%, Sp=21,2%, AUC=0,611 (95% ДИ: 0,567–0,655), $p<0,001$; для ДНК ВПЧ 16 типа – Se=98,3%, Sp=23,8%, AUC=0,713 (95% ДИ: 0,640–0,785), $p<0,001$; для ДНК ВПЧ 33 типа – Se=95,5%, Sp=25,0%, AUC=0,760 (95% ДИ: 0,627–0,892), $p=0,002$; для ДНК ВПЧ 58 типа – Se=91,7%, Sp=37,9%, AUC=0,701 (95% ДИ: 0,539–0,863), $p=0,045$.

В целом, произведенный анализ показывает наличие зависимости индивидуальной концентрации ДНК ВПЧ 16, 33 и 58 типов, а также суммарной концентрации ДНК 14 типов ВПЧ от степени тяжести интраэпителиального поражения шейки матки. Однако, при установлении индивидуальной пороговой концентрации для каждого типа или суммарной концентрации ДНК 14 типов ВПЧ, позволяющей дискриминировать случаи HSIL, точность прогноза недостаточна ввиду недостаточной специфичности. Это обуславливает необходимость создания многофакторной математической модели, учитывающей несколько количественных характеристик для повышения диагностической эффективности.

Для предсказания наличия HSIL с анализом всех значимых параметров разработана многофакторная прогностическая модель методом бинарной логистической регрессии. Полученная регрессионная модель статистически значима ($p<0,001$). Предикторами, имеющими статистическую значимость, определены: возраст женщины, суммарная концентрация ДНК ВПЧ 14 типов, индивидуальные концентрации ДНК ВПЧ 16, 33, 58 и 66 типов. Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, 41,6% дисперсии вероятности выявления HSIL определяются факторами, включенными в модель. Исходя из значений регрессионных коэффициентов, предикторы возраст, суммарная концентрация ДНК ВПЧ, концентрация ДНК ВПЧ 16 типа, концентрация ДНК ВПЧ 33 типа, концентрация ДНК ВПЧ 58 типа имеют прямую связь с вероятностью выявления HSIL, предиктор концентрация ДНК ВПЧ 66 типа – обратную. Характеристики каждого из факторов представлены в *таблице 2*.

Пороговое значение логистической функции (P) составило 12%. При значениях $P\geq 12\%$ определялся высокий риск выявления цервикальной интраэпителиальной

Таблица 1
Корреляция между вирусной нагрузкой онкогенных типов ВПЧ и степенью интраэпителиального поражения шейки матки

Аналит	Без иерархии по PPV			Иерархия	В соответствии с PPV		
	r	p	N		r	p	N
Суммарная концентрация ВПЧ 14 типов	0,475	<0,001*	618		0,475	<0,001*	618
ВПЧ 16 тип	0,471	<0,001*	207	1	0,471	<0,001*	207
ВПЧ 33 тип	0,437	<0,001*	64	2	0,558	<0,001*	50
ВПЧ 58 тип	0,505	<0,001*	50	3	0,597	<0,001*	41
ВПЧ 35 тип	0,147	0,466	27	4	0,248	0,243	24
ВПЧ 45 тип	-0,107	0,51	40	5	0,214	0,256	30
ВПЧ 31 тип	0,274	0,017*	76	6	0,449	0,001*	54
ВПЧ 18 тип	-0,15	0,39	35	7	0,125	0,56	24
ВПЧ 52 тип	0,345	0,011*	54	8	0,372	0,039*	31
ВПЧ 39 тип	0,098	0,551	39	9	0,167	0,414	26
ВПЧ 59 тип	0,277	0,112	34	10	0,419	0,094	17
ВПЧ 56 тип	0,377	0,001*	69	11	0,404	0,006*	44
ВПЧ 51 тип	0,318	0,014*	59	12	0,797	<0,001*	29
ВПЧ 68 тип	0,17	0,239	50	13	0,22	0,301	24
ВПЧ 66 тип	0,203	0,202	41	14	0,142	0,578	17

Примечание: * – корреляционная связь статистически значима ($p<0,05$).

неоплазии высокой степени, при значениях $P < 12\%$ – низкий риск. Чувствительность и специфичность модели для ранжирования результатов среди ВПЧ-положительных женщин при данном пороговом значении составили $Se=93,5\%$ и $Sp=50,0\%$, соответственно.

Для расчета вероятности наличия HSIL у женщины с применением разработанной прогностической модели по результатам расширенного ВПЧ-теста создана программа для ЭВМ, позволяющая осуществлять автоматический расчет значения логистической функции на основании имеющихся данных о возрасте женщины, значениях суммарной концентрации ДНК ВПЧ 14 типов, индивидуальных концентрациях ДНК ВПЧ 16, 33, 58, 66 типов.

2 Апробация прогностической модели при обследовании пациентов лечебно-профилактических учреждений города Москвы

Среди 3842 обследованных, 957 (27,48%, 95% ДИ: 26,02–28,99) (возраст от 18 до 80 лет, $M=32,19$ год, $Me=30$ лет, IQR: 25–36 лет) женщин были инфицированы одним или несколькими типами онкогенных ВПЧ, включая ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68. Согласно цитологическому заключению, 486 ВПЧ-инфицированных женщин (50,78%, 95% ДИ: 47,62–53,94) не имели интраэпителиального поражения или злокачественного новообразования (NILM), 34 женщины (3,55%, 95% ДИ: 2,55–4,92) имели в заключении сведения о наличии атипических клеток (ASCUS, ASC-H), 353 женщины (36,89%, 95% ДИ: 33,89–39,99) – интраэпителиальную неоплазию легкой степени (LSIL) и 84 женщины (8,78%, 95% ДИ: 7,15–10,74) – интраэпителиальное поражение цервикального эпителия высокой степени (HSIL). Среднее значение суммарной концентрации ДНК ВПЧ/10⁵ клеток человека в образцах при заключении NILM составило 4,14 lg (1,6–8,22 lg, $Me=4,01$ lg, IQR: 3,13–5,16 lg), при атипии ASCUS, ASC-H – 5,08 lg (2,02–7,4 lg, $Me=5,51$ lg, IQR: 4,52–6,08 lg), LSIL – 5,94 lg (2,27–8,52 lg, $Me=6,1$ lg, IQR: 5,09–6,88 lg), HSIL – 5,91 lg (3,2–8,06 lg, $Me=6,03$ lg, IQR: 5,29–6,51 lg).

Прогноз наличия HSIL рассчитывали при помощи разработанной программы для ЭВМ на основании данных о возрасте и результатов только ВПЧ-

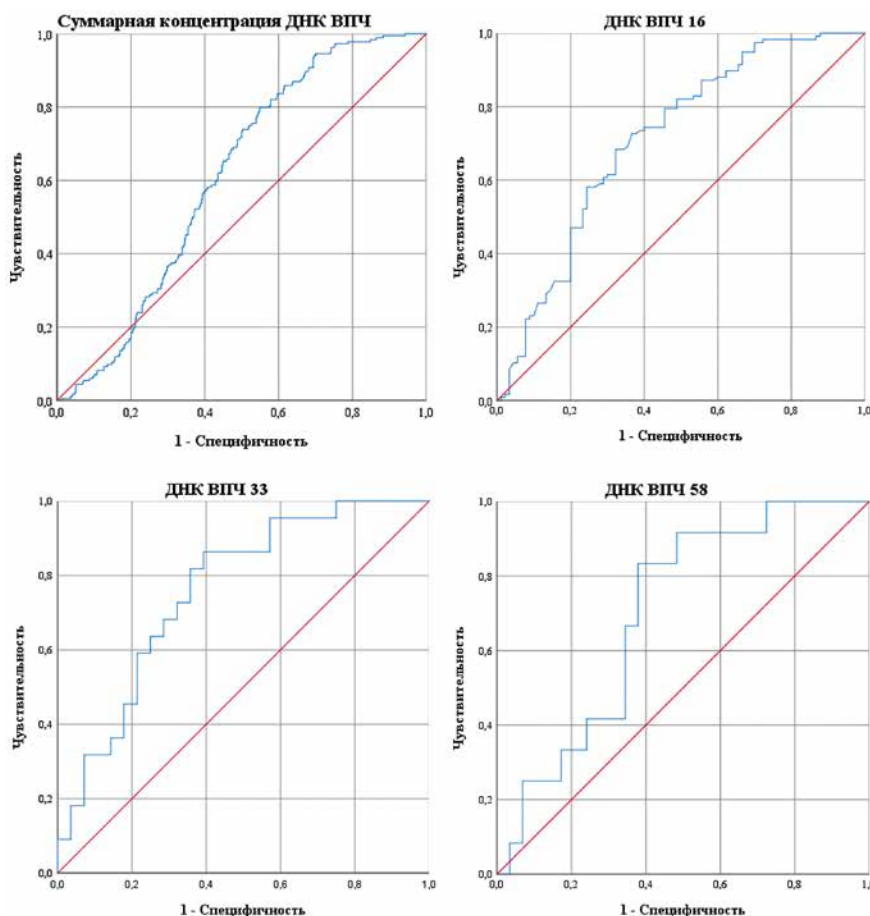


Рисунок 1. ROC-кривые, характеризующие зависимость вероятности обнаружения HSIL и выше от концентрации ДНК ВПЧ

Таблица 2
Характеристики связи предикторов разработанной модели с вероятностью выявления HSIL

Предикторы	Показатель	
	скорректированное ОШ; 95% ДИ	p
Возраст	1,059; 1,036–1,082	<0,001*
Суммарная концентрация ДНК ВПЧ 14 типов	7,937; 2,72–23,163	<0,001*
ДНК ВПЧ 16 типа	1,462; 1,353–1,579	<0,001*
ДНК ВПЧ 33 типа	1,276; 1,144–1,423	<0,001*
ДНК ВПЧ 58 типа	1,115; 1,019–1,31	<0,024*
ДНК ВПЧ 66 типа	0,67; 0,493–0,912	<0,011*

Примечание: * – влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$).

теста расширенного. Сопоставление прогнозных данных с результатом цитологического исследования проведено после расчета P (вероятности наличия HSIL). Пороговым значением высокого риска наличия HSIL считали результат $P \geq 12\%$.

Прогнозируемое наличие HSIL ($P \geq 12\%$), было определено для 80/84 случаев HSIL выявленных цитологическим методом, что обусловило диагностическую чувствительность валидируемой модели равную 95,2%. Прогнозируемое отсутствие HSIL ($P < 12\%$) определено для 420/839 случаев NILM+LSIL диагностированных цитологическим методом среди ВПЧ-инфицированных женщин, что обусловило диагностическую специфичность валидируемой модели на уровне 50,1%.

Таким образом, предсказательная ценность положительного результата (PPV) валидируемой модели составила 16,0%, предсказательная ценность отрицательного результата (NPV) – 99,1%. При наличии атипических клеток (ASCUS, ASC-H) вероятность определения цервикальной интраэпителиальной неоплазии высокой степени (P) рассчитывалась во всех случаях $\geq 12\%$

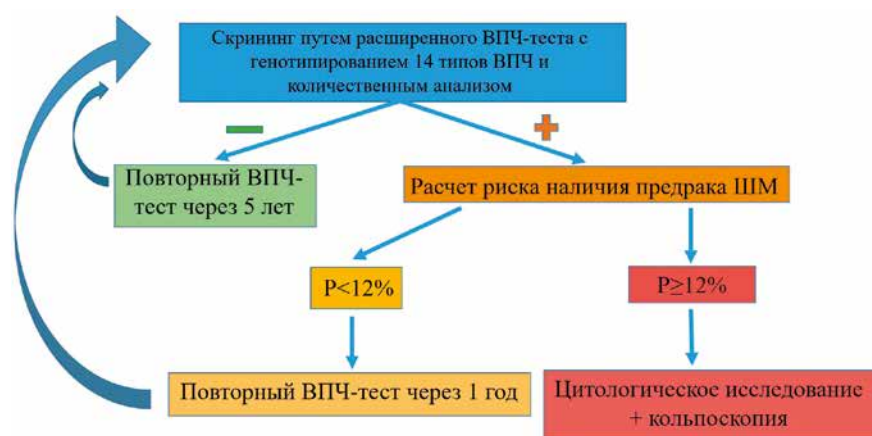


Рисунок 2. Алгоритм скрининга РШМ с применением расширенного ВПЧ-теста с количественным генотипированием на первом этапе

(от 12,27 % до 85,09 %, $M=40,92\%$), что причисляет данных женщин к группе повышенного риска и соответствует требованиям о необходимости расшифровки степени атипии уточняющими методами.

В результате апробации прогностической модели среди ВПЧ-инфицированных женщин полученные диагностические характеристики выявления HSIL $Se=95,2\%$ и $Sp=50,1\%$ не уступают расчетным характеристикам: $Se=93,5\%$ и $Sp=50\%$, что подтверждает пригодность модели для прогнозирования наличия HSIL на основании результатов ВПЧ-теста расширенного. Алгоритм скрининга, основанный на результатах расчета индивидуального риска HSIL при помощи разработанной модели, может осуществляться в соответствии со схемой, представленной на рисунке 2.

Диагностические характеристики данного алгоритма для ранжирования результатов обследования женщин в рамках оппортунистического скрининга как ВПЧ-положительных, так и ВПЧ-отрицательных в нашем исследовании составили: $Se=95,2\%$, $Sp=88,7\%$, $PPV=16,03\%$, $NPV=99,9\%$, диагностическая эффективность $=88,9\%$. Учитывая высокую предсказательную ценность отрицательного результата ($NPV=99,9\%$) применение данного алгоритма может быть полезно для ранжирования результатов скрининга с целью определения группы женщин, не нуждающихся в расширенном обследовании.

Обсуждение

Современные прогрессивные схемы проведения скрининга РШМ подразумевают применение первичного ВПЧ-теста, на основании результатов которого, пациенток распределяют на тех, кому необходимо проведение дополнительного обследования уточняющими методами (ВПЧ-инфицированные женщины) и тех, кому дополнительное обследование не требуется (женщины без ВПЧ-инфекции) [2]. Однако, достаточно высокий уровень инфицирования ВПЧ среди женщин без патологии цервикального эпителия (NILM) как по мировым данным (11,7%) [6], так и по результатам исследования, проведенного в Российской Федерации (11,81%) [7] побуждает искать дополнительные маркеры, позволяющие повысить специфичность ВПЧ-теста для более точной сортировки результатов обследования ВПЧ-инфицированных женщин и снижения уровня гипердиагностики. В настоящей работе рассмотрены прогностические подходы на основе полученных данных о типе ВПЧ и вирусной нагрузке – суммарной и индивидуальных концентраций ДНК ВПЧ 14 типов.

В настоящем исследовании показано возрастание суммарной концентрации ДНК ВПЧ, а также концентрации ДНК ВПЧ типов 16, 33, 58, 52, 51, 56 при увеличении тяжести интраэпителиального поражения шейки матки. В исследовании, проведенном Dong B. и соавт. отмечена положительная корреляция значений концентраций ДНК ВПЧ 16, 31, 33, 52, 58 типов с тяжестью интраэпителиальной патологии [8]. В исследовании, проведенном в Италии, средняя вирусная нагрузка при отсутствии HSIL была оценена, как 3,7 lg копий ДНК ВПЧ/10⁴ клеток человека, а при наличии HSIL – 4,3 lg копий ДНК ВПЧ/10⁴ клеток человека [9]. В исследовании, проведенном в Китае, среднее значение суммарной концентрации ДНК

ВПЧ/10⁴ клеток человека при заключении NILM составила 3,34 lg, ASC – 3,80 lg, LSIL – 4,28 lg, HSIL – 4,76 lg [8]. В нашем исследовании среднее значение суммарной концентрации ДНК ВПЧ/10⁵ клеток человека в образцах при заключении NILM составило 4,14 lg, ASC – 5,08 lg, LSIL – 5,94 lg, HSIL – 5,91 lg. В исследовании, выполненном в Китае, определено, что вирусные нагрузки для ВПЧ 16, 31, 33, 52 и 58 типов, превышающие 4,26, 4,46, 4,48, 4,36 и 4,26 lg копий ДНК ВПЧ/10⁴ клеток человека соответственно сигнализируют о наличии HSIL [8]. Проведенные нами расчеты показали, что пороговый уровень концентрации ДНК ВПЧ для предсказания наличия HSIL был статистически значим только для значений суммарной концентрации ДНК ВПЧ 14 типов и индивидуальной концентрации ДНК ВПЧ 16, 33, 58 типов. Оптимальное значение порогового уровня составило 4 lg копий ДНК ВПЧ/10⁵ клеток человека для суммарной концентрации и индивидуальных концентраций ДНК ВПЧ 16, 33 и 58. Однако, в нашем исследовании данные прогностические факторы по отдельности имели невысокую специфичность, что потребовало разработки многофакторной модели, учитывающей несколько значимых предикторов: возраст женщины, суммарная концентрация ДНК ВПЧ 14 типов выше 4 lg копий ДНК ВПЧ/10⁵ клеток человека, индивидуальная концентрация ДНК ВПЧ 16, 33, 58 и 66 типов. Предикторы возраст, суммарная концентрация ДНК ВПЧ, концентрация ДНК ВПЧ 16 типа, ДНК ВПЧ 33 типа, ДНК ВПЧ 58 типа имеют прямую связь с вероятностью выявления HSIL, предиктор концентрация ДНК ВПЧ 66 типа – обратную. При значениях вероятности $P \geq 12\%$ риск выявления HSIL высокий, при $P < 12\%$ – низкий. Прогнозируемые чувствительность и специфичность модели для ВПЧ-инфицированных женщин при данном пороговом значении составили $Se=93,5\%$ и $Sp=50,0\%$, соответственно. В результате апробации алгоритма скрининга с применением разработанной прогностической модели на данных обследования 3842 женщин с различными состояниями эпителия шейки матки, получены следующие диагностические характеристики: $Se=95,2\%$, $Sp=88,7\%$, $PPV=16,0\%$, $NPV=99,9\%$, диагностическая эффективность $=88,9\%$.

Оценка индивидуального риска наличия HSIL при определении тактики обследования/лечения женщин является современной практикой за рубежом и описана в документе комитета по выработке консенсусных руководящих принципов управления, основанных на оценке рисков [10]. Индивидуальный риск, согласно данному документу, рассчитывается на основании совокупности факторов: возраста, цитологического заключения и ВПЧ-теста на момент обследования и данных предыдущих обследований. При анализе результатов ВПЧ-теста учитывается наличие ВПЧ 16 и 18 типов в отдельности и остальных типов в совокупности. Количественные параметры ВПЧ-инфекции не учитываются. Кольпоскопическое исследование, согласно данному документу, рекомендуется всем пациенткам, чей риск наличия карциномы in situ (CIN 3+) составляет 4% и выше [10]. Наш подход, в отличие от внедренного за рубежом, предполагает оценку риска только на основании возраста женщины и результатов ВПЧ-теста, однако результат ВПЧ-теста оценивается в расширенном формате – с учетом значения суммарной концентрации ДНК ВПЧ 14 типов (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) и индивидуальных концентраций ДНК ВПЧ 16, 33, 58 и 66 типов. Благодаря такому подходу предлагаемый алгоритм, основанный только на данных о возрасте и результатах расширенного ВПЧ-теста, с 99,9% прогностической ценностью отрицательного результата позволяет провести сортировку результатов обследования и выявить женщин, не нуждающихся в дальнейшем расширенном обследовании на момент получения положительного результата ВПЧ-теста.

Закключение

Ввиду продолжающейся угрозы рака шейки матки среди женщин мира, и требующегося масштабного скрининга разработка надежных и стандартизованных алгоритмов, позволяющих осуществлять ранжирование пациентов для принятия решений о плане обследования и лечения по-прежнему актуальна. Предложенный алгоритм первичной сортировки результатов обследования пациенток, основанный на выполнении единственного метода обследования – расширенного ВПЧ-теста, обладает 88,9% диагностической эффективностью

и 99,9% прогностической ценностью отрицательного результата что в перспективе позволит повысить специфичность первого этапа скрининга, снизить уровень гипердиагностики и количества уточняющих обследований женщин.

Список литературы / References

1. Глобальная стратегия по ускорению ликвидации рака шейки матки как проблемы общественного здравоохранения [Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2022 г. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/359005/9789240048652-rus.pdf>
2. 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. <https://www.who.int/publications/item/9789240030824>
3. Jin XW, Lipold L, Foucher J, et al. Cost-Effectiveness of Primary HPV Testing, Cytology and Co-testing as Cervical Cancer Screening for Women Above Age 30 Years. *J Gen Intern Med*. 2016;31(11):1338–1344. doi:10.1007/s11606-016-3772-5
4. 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. Domonova E.A., Popova A.A., Kuleshova O.B., et al. Prevalence of human papillomavirus of various carcinogenic risk among the population of the Moscow region Database Registration Certificate № 2022621655. 07.07.2022. [In Russ.]
5. Кулешова О.Б., Домонова Э.А., Минкина Г.Н., Романюк Т.Н., Герасимов А.Н., Воронин Е.М., Акимкин В.Г. Направления совершенствования лабораторного компонента вторичной профилактики рака шейки матки. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(4):44–54. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-4-44-54>
6. Kuleshova O.B., Domonova E.A., Minkina G.N., Romanuk T.N., Gerasimov A.N., Voronin E.M., Akimkin V.G. 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>
7. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. 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
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;22(4):75–85. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-75-85>
9. Kuleshova O.B., Domonova E.A., Romanuk T.N., Gerasimov A.N., Voronin E.M., Akimkin V.G. Practical Aspects of the Implementation of Screening for the Detection of Malignant Neoplasms of the Cervix during the Medical Examination. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(4):75–85. [In Russ.] <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-75-85>
10. 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
11. Martinelli M., Giubbi C., Saderi L., Musumeci R., Perdoni F., Leone B.E., Frusciro R., Landoni F., Piana A., Sotgiu G., et al. Evaluation of Human Papilloma Virus (HPV) Genotyping and Viral Load Determination as Diagnostic Biomarkers of Cervical Cancer Risk. *Int. J. Mol. Sci*. 2023, 24, 1320. <https://doi.org/10.3390/ijms24021320>
12. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, 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 Oct;24(4):427. doi:10.1097/LGT.0000000000000563]. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24(2):102–131. doi:10.1097/LGT.0000000000000525

Статья поступила / Received

Получена после рецензирования / Revised

Принята к публикации / Accepted

Сведения об авторах

Кулешова Ольга Борисовна, научный сотрудник отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии. E-mail: kuleshova.o@cmd.su. ORCID: 0000-0002-7338-9825

Акимкин Василий Геннадьевич, академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, лауреат премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники, директор ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. E-mail: vgakimkin@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4228-9044

Домонова Эльвира Алексеевна, к.б.н., руководитель научной группы разработки новых методов диагностики оппортунистических и папилломовирусных инфекций отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии. E-mail: elvira.domonova@pcr.ms. ORCID: 0000-0001-8262-3938

Герасимов Андрей Николаевич, д.ф.-м.н., профессор, ведущий научный сотрудник научной группы математического моделирования и эпидемиологического прогнозирования. E-mail: gerasimov.a@cmd.su. ORCID: 0000-0003-4549-7172

ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

Автор для переписки: Кулешова Ольга Борисовна. E-mail: kuleshova.o@cmd.su

About authors

Kuleshova Olga B., scientific researcher at Dept of Molecular Diagnostics and Epidemiology. E-mail: kuleshova.o@cmd.su. ORCID: 0000-0002-7338-9825

Akimkin Vasily G., academician of the Russian Academy of Sciences, DM Sci (habil.), 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 at Central Research Institute of Epidemiology. E-mail: vgakimkin@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4228-9044

Domonova Elvira A., PhD Bio Sci, head of the Scientific Group for the Development of New Methods for Diagnosis of Opportunistic and Human Papillomavirus Infections at Dept of Molecular Diagnostics and Epidemiology. E-mail: elvira.domonova@pcr.ms. ORCID: 0000-0001-8262-3938

Gerasimov Andrey N., Dr Physics and Mathematics Sci, associate professor, leading researcher at Scientific Group of Mathematical Methods and Epidemiological Forecasting. E-mail: gerasimov.a@cmd.su. ORCID: 0000-0003-4549-7172

Central Research Institute of Epidemiology of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russia

Corresponding author: Kuleshova Olga B. E-mail: kuleshova.o@cmd.su

Для цитирования: Кулешова О.Б., Акимкин В.Г., Домонова Э.А., Герасимов А.Н. Оптимизация скрининга рака шейки матки на основе результатов расширенного ВПЧ-теста. Медицинский алфавит. 2024; (31): 14–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-31-14-19>

For citation: Kuleshova O.B., Akimkin V.G., Domonova E.A., Gerasimov A.N. An approach to optimizing cervical cancer screening based on the results of an extended HPV-test. *Medical alphabet*. 2024; (31): 14–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-31-14-19>