

*На правах рукописи*

**АНДРЕЕВ**

Александр Олегович

**ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМИ  
ПОРАЖЕНИЯМИ ШЕЙКИ МАТКИ С УЧЕТОМ ОПРЕДЕЛЕНИЯ  
ГЕНОТИПА И ВИРУСНОЙ НАГРУЗКИ ВПЧ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Диссертация выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук

**Байрамова Гюльдана Рауфовна**

**Официальные оппоненты:**

**Зароченцева Нина Викторовна** – доктор медицинских наук, профессор РАН, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. академика В.И. Краснопольского», заместитель директора по научной работе

**Минкина Галина Николаевна** — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России», заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Научно-образовательного института клинической медицины имени Н.А. Семашко

**Ведущая организация:**

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Защита диссертации состоится «21» мая 2024 г. в 13:00 на заседании диссертационного совета 21.1.022.01 на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д.4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» Минздрава России <https://science.ncagp.ru/upfiles/pdf/Andreev%20AO-disser.pdf?664476203>

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024 г.

**Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
д.м.н., профессор**

**Е.А. Калинина**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Согласно последним статистическим данным рак шейки матки (РШМ) продолжает занимать лидирующие позиции в структуре женской онкологической заболеваемости. Только за 2020 год в Российской Федерации было выявлено более 15 тысяч новых случаев РШМ [Каприн А.Д., 2021]. При этом наибольший удельный вес заболеваемости приходится на женщин репродуктивного возраста – 30-34 лет. Эти данные согласуются и с общемировой тенденцией. Так, по данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) 2021 года сообщается о том, что рост заболеваемости РШМ в 2020 году составил 6%, а смертности – 9%.

Рак шейки матки – один из немногих видов рака, для которого существуют рекомендации по проведению скринингу среди населения. Скрининг на РШМ обладает высокой эффективностью в силу длительного периода предраковых заболеваний, возможности эффективного их лечения и наличия достаточно чувствительных и специфичных методов диагностики. В настоящее время многие исследователи склоняются к выводу о том, что первичное проведение тестирования на ДНК ВПЧ является более предпочтительным методом скрининга на РШМ по сравнению с цитологическим исследованием ввиду его более высокой чувствительности и значимой отрицательной прогностической ценности в отношении развития предраковых поражений шейки матки - HSIL (плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени).

Как известно, основным этиологическим фактором развития РШМ является вирус папилломы человека (ВПЧ). В настоящее время считается, что практически в 100% случаев РШМ ассоциирован с ВПЧ [J. Zhang et al., 2021].

На сегодняшний день в мире ВПЧ классифицируют на генотипы высокого и низкого канцерогенного риска. Согласно российским клиническим рекомендациям (2020 г) к ВПЧ высокого канцерогенного риска

(ВПЧ ВКР) относятся 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 генотипы. Вышеперечисленные генотипы ВПЧ характеризуются разной распространенностью в структуре плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки (SIL). Так, по данным разных авторов 16, 18, 31, 33, 52 генотипы ВПЧ встречаются значительно чаще и ассоциируются с более тяжелым течением по сравнению с остальными типами ВПЧ. При этом также следует отметить, что до 70% РШМ во всем мире вызывается ВПЧ 16 и 18 типов [M. Fani et al., 2020; A. Seyoum et al., 2024].

Следует отметить, что большинство опубликованных работ демонстрирует абсолютное доминирование 16 генотипа ВПЧ. Однако в зависимости от географического региона исследования меняется картина распространенности генотипов ВПЧ, следующих по представленности за 16 типом [AD Shrestha et al., 2018]. Кроме того, в настоящее время до сих пор не определена роль количественного анализа ДНК ВПЧ в отношении развития и прогрессии плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки, несмотря на то, что существуют убедительные доказательства наличия сильной положительной корреляционной связи между уровнем вирусной нагрузки ВПЧ и степенью тяжести поражений шейки матки.

### **Степень разработанности темы исследования**

Последние опубликованные в мире исследования свидетельствуют о том, что структура лидирующих генотипов ВПЧ при выявлении различных стадий поражений шейки матки может отличаться в зависимости от географического региона. Так, в мировой литературе представлены публикации, результаты которых демонстрируют, что до 73% включенных в исследование образцов РШМ не были ассоциированы с 16 и 18 генотипами ВПЧ, признанными наиболее онкогенными.

Большинство исследований, изучающих распространенность выявления нескольких генотипов ВПЧ на больших выборках пациенток, основанных на гистологической верификации диагноза, свидетельствуют о том, что с увеличением количества детекций генотипов ВПЧ уменьшается

риск развития HSIL.

Перспективным научным направлением является изучение роли количественного определения ВПЧ в отношении прогноза развития и прогрессии поражений шейки матки. Несмотря на приведенные в научном сообществе убедительные доказательства диагностической эффективности определения вирусной нагрузки ВПЧ, многие разработанные и валидированные тест-системы не учитывают количественный показатель ДНК ВПЧ.

### **Цель исследования**

Усовершенствовать подход к ведению пациенток с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями шейки матки на основе определения диагностической значимости генотипов и вирусной нагрузки ВПЧ.

### **Задачи исследования**

1. Изучить клинико-anamnestические данные ВПЧ-позитивных женщин, обратившихся в научно-поликлиническое отделение
2. Провести ретроспективный анализ распространенности ВПЧ, уровня вирусной нагрузки и выявления одного или нескольких генотипов ВПЧ при плоскоклеточных интраэпителиальных поражениях шейки матки за период 2012-2022гг.
3. Провести сравнительный анализ эффективности использования диагностических тест-систем для детекции ДНК 12-ти и 21 генотипа ВПЧ
4. Изучить клинико-диагностические параллели определения генотипов ВПЧ в парных образцах биопсийного материала шейки матки и мазков из цервикального канала.
5. Оптимизировать тактику ведения пациенток с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями шейки матки с учетом полученных результатов.

## **Научная новизна**

На масштабной выборке проведен ретроспективный анализ распределения ВПЧ: структура генотипирования и роль вирусной нагрузки при различных ВПЧ-ассоциированных поражениях шейки матки.

Показано, что одновременная детекция нескольких генотипов ВПЧ сопряжена с выявлением плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени тяжести.

Впервые проведен сравнительный анализ диагностических тест-систем, включающих 12 и 21 генотип ВПЧ и проанализированы возможные упущенные случаи ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки.

Впервые проведен анализ корреляции результатов ВПЧ-тестирования с качественным и количественным его определением в парных образцах, полученных при проведении прицельной биопсии шейки матки и забора эпителиальных клеток из цервикального канала.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

Определена структура лидирующих генотипов ВПЧ при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки. Установлена связь между выявлением двух и более генотипов ВПЧ и развитием LSIL (плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени). Доказана роль вирусной нагрузки ВПЧ в диагностике плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки. Показана значимость применения диагностических тест-систем, включающих в себя широкий спектр генотипирования ВПЧ.

С учетом полученных результатов разработан алгоритм ведения пациенток с SIL шейки матки.

## **Положения, выносимые на защиту**

1. Вирус папилломы человека встречается у каждой четвертой пациентки репродуктивного возраста. Наиболее распространенными являются 16, 44, 31 генотипы ВПЧ. Наиболее характерными генотипами ВПЧ при

лидирующих позициях 16 типа являются: при хроническом цервиците – 51 и 56; при LSIL – 31 и 51; при HSIL – 31, 33 и 44 генотипы. У каждой третьей пациентки определяется два и более генотипа ВПЧ, которые чаще ассоциируются с LSIL.

2. Определение уровня вирусной нагрузки является необходимым дополнительным диагностическим методом. Высокая вирусная нагрузка ВПЧ вне зависимости от генотипа является фактором риска развития HSIL. Показатель вирусной нагрузки ВПЧ не коррелирует с количеством одновременно обнаруженных генотипов.
3. Расширение спектра генотипирования тест-системы (определение 21 типа ВПЧ) способствует уменьшению риска диагностических ошибок при LSIL (14,1%) и HSIL (16,8%).
4. Обнаружение ДНК ВПЧ в цервикальном канале и биопсийном образце шейки матки наблюдается в 49,1% случаев и увеличивается с повышением вирусной нагрузки и степени тяжести патологии шейки матки (с 28,3% - при хроническом цервиците до 67,7% при HSIL). Увеличение вирусной нагрузки ВПЧ на один Ig повышает вероятность совпадения результатов ВПЧ-тестирования парных образцов из цервикального канала и биопсийного материала шейки матки на 9,3%.

#### **Личный вклад автора**

Автор принимал непосредственное участие во всех этапах научного исследования: от выбора темы научно-квалификационной работы и разработки дизайна исследования до подготовки материалов к публикации и защите диссертации. Автором проведен обзор современной научной литературы, сбор образцов биологического материала. Диссертант самостоятельно выполнил статистический анализ данных и систематизацию полученных результатов.

#### **Соответствие диссертации паспорту полученной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту

специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Результаты проведенной научно-квалификационной работы соответствуют направлениям исследований в рамках специальности, в частности пунктам 1, 4 и 5 паспорта специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

### **Апробация работы**

Материалы диссертационной работы доложены на межклинической конференции научно-поликлинического отделения (14.02.2024) и заседании апробационной комиссии ФБГУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (19.02.2024, протокол №2). Результаты работы представлены на XXIX Всероссийском конгрессе «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» (Москва, 29–31.03.2023), XVI Региональном научно-образовательном форуме «Мать и Дитя – 2023» (Санкт-Петербург, 28–30.06.2023).

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты проведенной диссертационной работы внедрены и используются в практической деятельности научно-поликлинического отделения ФБГУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Материалы диссертации включены в лекции и учебные курсы в рамках дополнительного профессионального образования.

По теме диссертационной работы опубликовано 6 печатных работ, из них 6 статей входят в перечень рецензируемых журналов, рекомендованных ВАК.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 127 страницах печатного текста, состоит из оглавления, введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Диссертационная работа иллюстрирована 26 рисунками и 15 таблицами.



Библиография содержит 183 источников литературы, в том числе 13 отечественных и 170 зарубежных авторов.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

С целью оценки эпидемиологических характеристик ВПЧ был проведен ретроспективный анализ 24 557 результатов ВПЧ-тестирования, полученных ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ в период с ноября 2011 года по апрель 2022 года. С учетом проведенного анализа выборка составила 5700 случаев ВПЧ-положительных результатов пациенток, среди которых у 819 пациенток был проведен анализ встречаемости патологии шейки матки различной степени тяжести, выявленной на основании проведения патоморфологического исследования биоптированных фрагментов шейки матки. Пациентки были разделены на 3 группы в зависимости от гистологического заключения:

1 группа – 341 женщина с LSIL;

2 группа – 292 пациентки с HSIL.

3 группа – 186 пациенток с хроническим цервицитом (группа сравнения)

Кроме того, было проведено одномоментное поперечное исследование биологического материала пациенток, обратившихся в научно-поликлиническое отделение в период с января по декабрь 2023 года. Определение генотипа ВПЧ и его вирусной нагрузки проводилось попарно у каждой пациентки: в отделяемом цервикального канала и в биоптированном фрагменте шейки матки, полученном в ходе выполнения прицельной биопсии шейки матки. Всего в анализ был включен материал 99 ВПЧ-положительных пациенток, разделенных на 3 группы в зависимости от гистологического заключения:

1 группа - женщины с гистологическим заключением «LSIL» (n = 34)

2 группа - пациентки с гистологическим заключением «HSIL» (n = 31)

3 группа - пациентки с гистологическим заключением «Хронический цервицит» (n = 34) (группа сравнения)

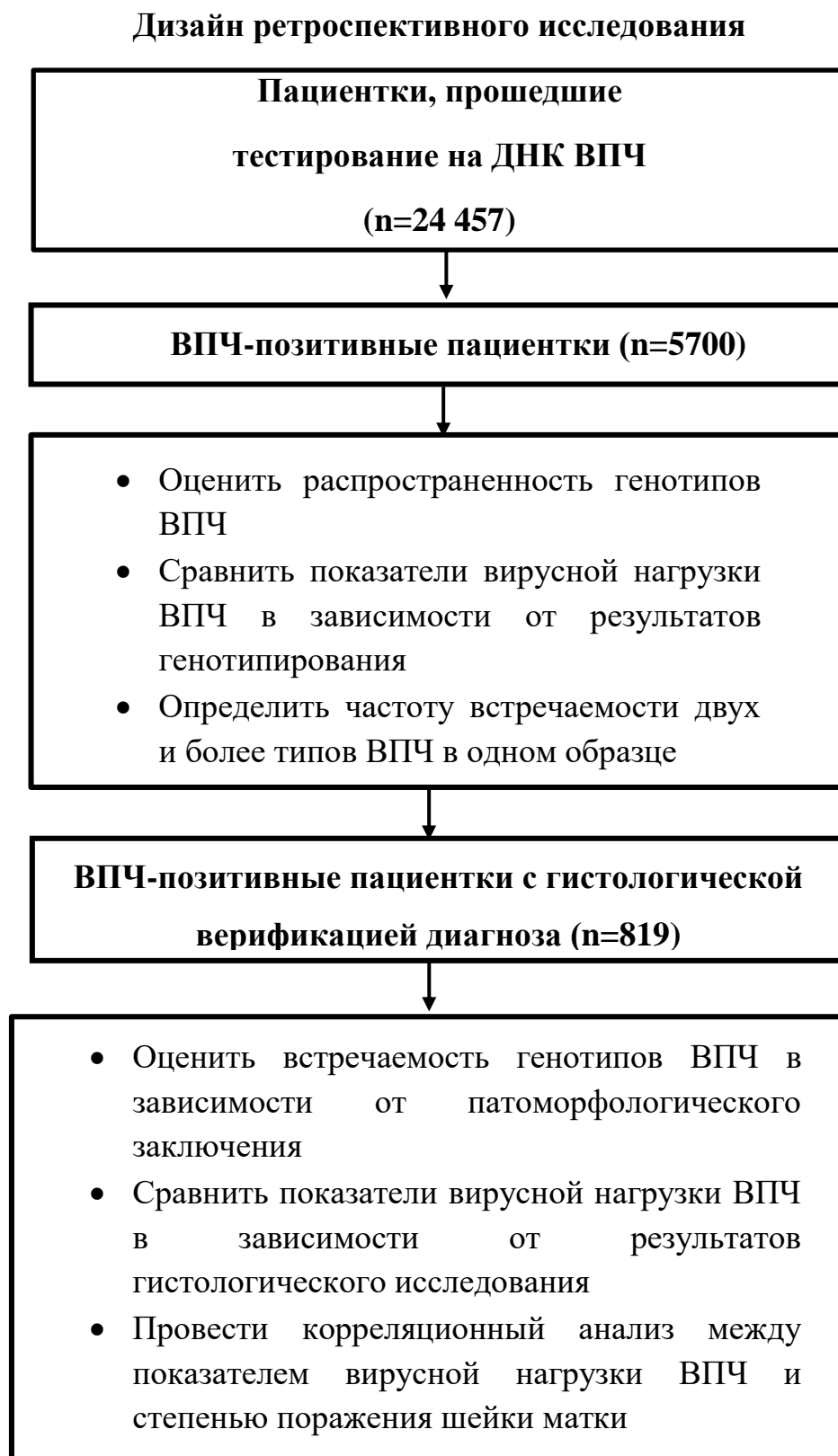
Для проведения одномоментного поперечного исследования выполнялись следующие обязательные методы обследования:

1. Клинический осмотр пациентки: сбор анамнеза, общий осмотр и данные бимануального гинекологического исследования.
2. Тестирование на ДНК ВПЧ методом ПЦР в режиме реального времени с использованием диагностической панели, включающей в себя 21 генотип ВПЧ (6, 11, 16, 18, 26, 31,33, 35, 39, 44, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82)
3. Проведение расширенной кольпоскопии с целью визуализации потенциально патологического участка эпителия шейки матки
4. Проведение жидкостной цитологии
5. Выполнение прицельной биопсии шейки матки с последующей гистологической верификацией диагноза

Специальный метод обследования:

1. Определение ДНК ВПЧ с генотипированием и оценкой вирусной нагрузки методом ПЦР в режиме реального времени в биоптированных фрагментах шейки матки

Статистический анализ данных осуществлялся с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics Version 20. Меры рассеивания были представлены нижней и верхней квартилями (Me (Q1;Q3)). Категориальные данные представлены как процентное соотношение с указанием 95% доверительного интервала (95% ДИ), рассчитанного по методу Уилсона. Для сравнения переменных в зависимости от их свойств (количественные или категориальные) использовали непараметрические тесты: критерий Манна-Уитни, Хи-квадрат. Оценка силы взаимосвязи осуществлялась с помощью критерия V Крамера, интерпретация его значений согласно рекомендациям Rea&Parker. Значения вирусной нагрузки в диапазоне от 0 до 3,0 lg расценивались как низкая, в диапазоне от 3,1 до 5 lg – как умеренная, 5,1lg и выше – как высокая. За критический уровень значимости была принята величина  $p < 0,05$ .



**Рис. 1.** Дизайн ретроспективного исследования

## Дизайн одномоментного поперечного исследования



**Рис.2.** Дизайн одномоментного поперечного исследования

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные ретроспективного анализа показали, что медиана возраста включенных в исследование пациенток составила 31 год (26;37). Анализ распределения генотипов ВПЧ выявил, что 16 тип ВПЧ являлся наиболее часто встречающимся (1346/5700, 23,6%), за которым следовали 44 генотип (703/5700, 12,3%) и 31 генотип (700/5700, 12,3%). Важно отметить, что распространенность 18 генотипа ВПЧ (3,5%) уступала большинству высокоонкогенных типов. При этом 2749/5700 (48,2%) всех случаев выявления ВПЧ распределились между 3 лидирующими генотипами: 16, 44 и

31. Частота распространённости низкоонкогенных типов ВПЧ (6, 11, 44) составила 1159/5700 (20,3%) высокоонкогенных типов ВПЧ (16, 18, 26, 31,33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82) – 4541/5700 (79,7%) (рис. 3).

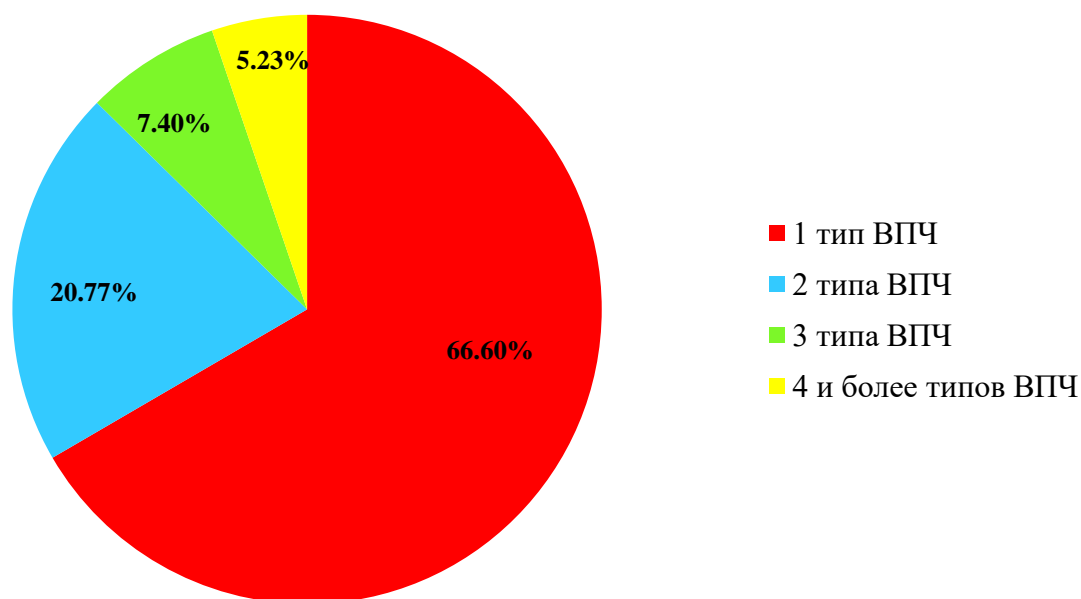


**Рис. 3.** Общее распределение генотипов ВПЧ

В настоящее время во многих работах приводятся данные, демонстрирующие различную представленность генотипов ВПЧ в зависимости от исследуемого географического региона [M. Farahmand et al., 2020; RG Campos et al., 2019]. В данной работе получены результаты, свидетельствующие о наличии особенностей распределения ВПЧ в российской популяции женщин.

Оценка распространённости одного или нескольких генотипов ВПЧ продемонстрировала, что в 3796/5700 (66,6%) всех случаев наблюдалась детекция одного типа ВПЧ, в 1184/5700 (20,8%) – двух типов ВПЧ, в 422/5700 (7,4%) – трех типов ВПЧ и в 298/5700 (5,2%) случаев выявились четыре и более генотипа ВПЧ (рис. 4).

## Выявляемость одного или нескольких типов ВПЧ



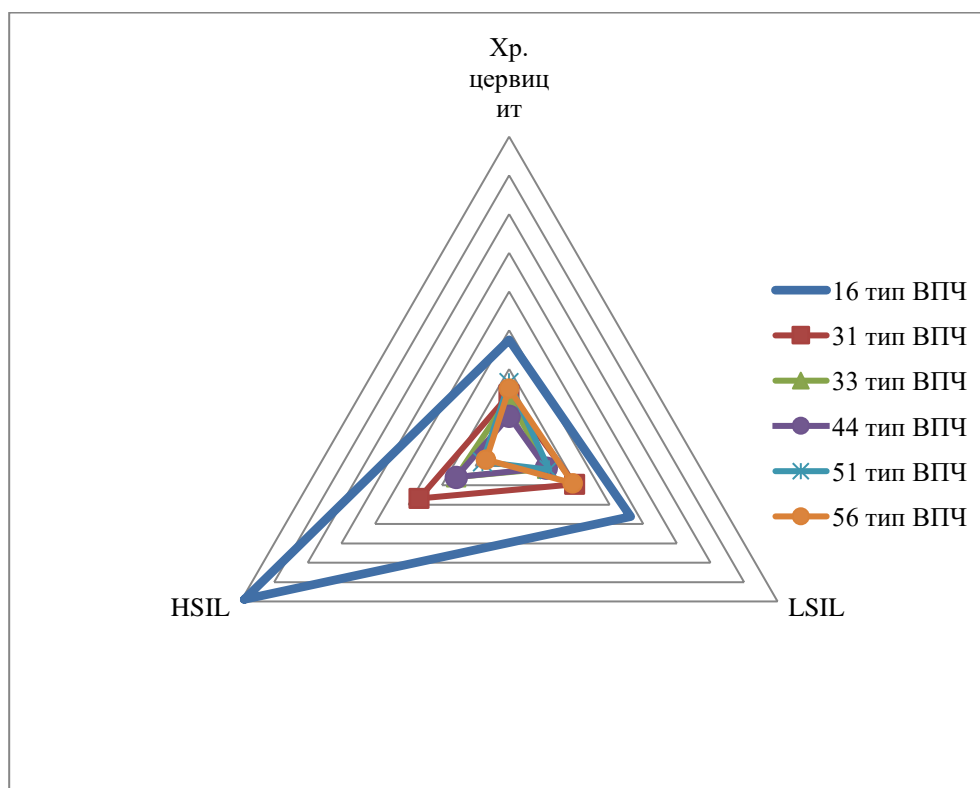
**Рис. 4.** Выявляемость одного или нескольких генотипов ВПЧ

Среди женщин 1 группы только один тип ВПЧ был обнаружен у 209/341 (61,3%) пациенток и два и более генотипов ВПЧ у 132/341 (38,7%) женщин. Всего в образцах с LSIL детекция ВПЧ произошла 635 раз. Оценка распределения генотипов ВПЧ показала, что доминирующими типами явились 16 (115/635, 18,1%), 31 (62/635, 9,8%) и 51 (38/635, 5,9%) типы ВПЧ.

Среди женщин 2 группы из 292 пациенток только один тип ВПЧ был обнаружен в 229/292 (78,4%) случаях, два и более типа ВПЧ в 63/292 (21,6%) образцах. Всего у женщин с HSIL детекция ВПЧ произошла 380 раз. Оценка распределения генотипов ВПЧ выявила, что доминирующими типами явились 16 (150/380, 39,5%), 31 (51/380, 13,4%), 33 (30/380, 7,9%) и 44 (30/380, 7,9%) типы ВПЧ.

Среди пациенток 3 группы в 141/186 (75,8%) случае был обнаружен только один тип ВПЧ и в 45/186 (24,2%) – два и более генотипа ВПЧ. Детекция ВПЧ была зарегистрирована 260 раз. При оценке распределения генотипов в этой группе выявлено, что доминирующие генотипы ВПЧ

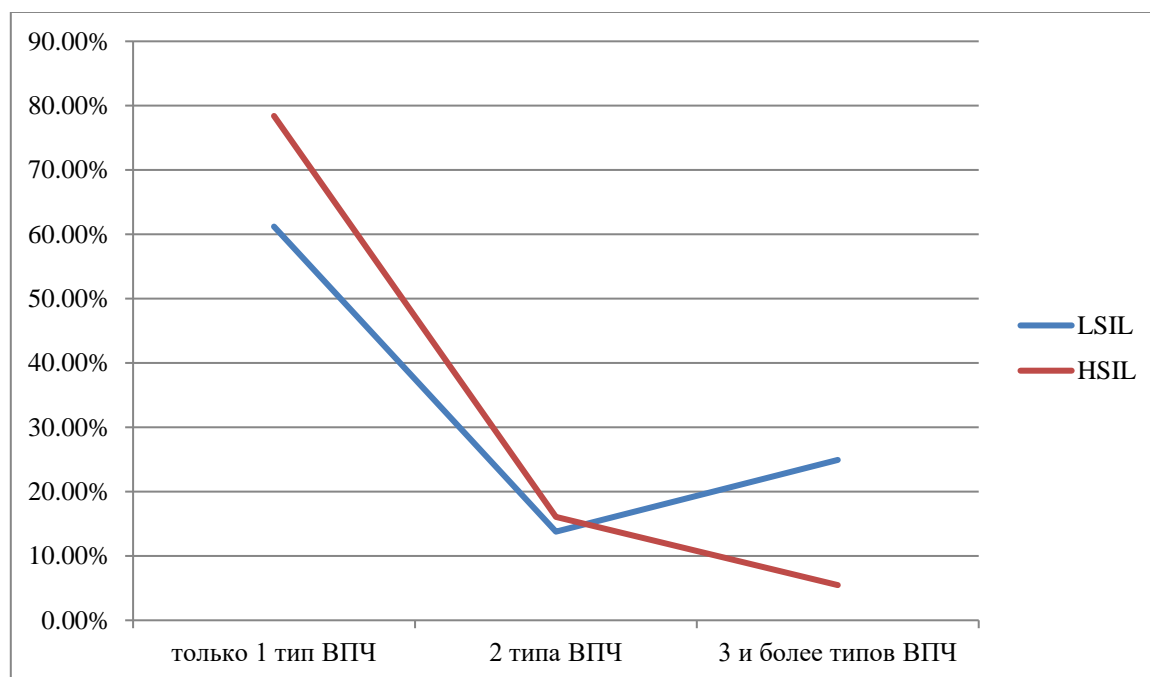
представлены следующим образом: 16 тип (35/260, 13,5%), 51 тип (21/260, 8,1%) и 56 тип (19/260, 7,3%) (рис. 8). Анализ структуры распределения лидирующих генотипов ВПЧ показал, что 51 тип ВПЧ имеет тенденцию к снижению уровня собственной представленности с ростом степени тяжести поражения шейки матки (8,3% случаев при хроническом цервиците vs 5,9% случаев при LSIL vs 3,9% случаев при HSIL). Вместе с тем, в случаях с выявленными 16, 31 и 44 типами ВПЧ наблюдалась выраженная обратная связь (рис. 5). Распределение 16 типа ВПЧ в структуре гистологических заключений составило: при хроническом цервиците – 13,5%, при LSIL – 18,1% и при HSIL – 39,5%. Подобная динамика нами была зарегистрирована при анализе распределения 31 типа ВПЧ: при хроническом цервиците – 6,7%, при LSIL – 9,8% и при HSIL – 13,4%. Распределение 44 типа ВПЧ также показало увеличение распространенности в зависимости от степени поражения шейки матки: при хроническом цервиците – 3,9%, при LSIL – 5,5%, при HSIL – 7,9%.



**Рис.5.** Распределение основных лидирующих генотипов ВПЧ в зависимости от гистологически верифицированного диагноза

В случаях пациенток с HSIL один генотип выявлялся в 78,4% всех образцов, два генотипа – в 16,1%, три и более генотипов – в 5,5%. При этом у женщин с LSIL один генотип выявлялся в 61,2% всех образцов, два генотипа – в 13,8%, три и более генотипов – в 24,9%. Было статистически значимо установлено ( $p < 0,0001$ ), что выявление в одном образце сразу нескольких генотипов ВПЧ (3 и более типов) чаще ассоциируется с LSIL по сравнению с HSIL (24,9% vs 5,5% соответственно) (ОШ = 2,36, 95% ДИ: 1,66-3,35) (рис. 6).

На сегодняшний день мировое сообщество не пришло к единому мнению в отношении роли обнаружения нескольких генотипов ВПЧ. Тем не менее, полученные нами результаты не противоречат данным одного из наиболее цитируемых исследований в этом направлении МТ. Bruno (2020), что свидетельствует о низком риске выявления HSIL при детекции двух и более генотипов ВПЧ.



**Рис. 6.** Распространенность одного или нескольких типов ВПЧ в зависимости от гистологически верифицированного диагноза

Было показано, что среди пациенток с гистологически верифицированным диагнозом детекция ДНК ВПЧ была зарегистрирована 1269 раз, при этом уровень вирусной нагрузки ВПЧ был определен как



низкий ( $\leq 3$  Ig) в 164 случаях, умеренный (от  $>3$  до  $<5$  Ig) – в 564, высокий ( $\geq 5$  Ig) – в 541 (таб. 1).

**Таблица 1.–Распределение генотипов ВПЧ с определенной низкой, умеренной и высокой вирусной нагрузкой в зависимости от степени поражения шейки матки**

Тип ВПЧ	Наблюдения								
	Низкая вирусная нагрузка			Умеренная вирусная нагрузка			Высокая вирусная нагрузка		
	Хр. Цервицит	LSIL	HSIL	Хр. Цервицит	LSIL	HSIL	Хр. Цервицит	LSIL	HSIL
11 тип	-	-	-	1	6	-	2	4	-
16 тип	8	35	3	17	52	49	9	27	97
18 тип	1	5	-	3	14	1	4	2	4
26 тип	-	-	-	2	5	-	-	3	2
31 тип	2	13	2	9	31	9	6	17	40
33 тип	2	3	-	5	16	7	9	16	23
35 тип	-	1	2	3	18	3	-	7	5
39 тип	3	2	3	5	24	2	3	9	1
44 тип	2	2	1	7	28	9	1	6	19
45 тип	2	3	2	8	4	3	2	9	2
51 тип	-	2	-	11	20	6	10	16	9
52 тип	-	-	-	7	17	4	10	14	6
53 тип	1	1	1	7	15	-	3	8	3
56 тип	4	3	-	7	14	4	7	19	9
58 тип	4	1	1	4	9	5	1	6	5
59 тип	1	4	1	3	6	2	5	7	2
6 тип	4	6	2	4	7	2	4	14	1
66 тип	1	3	-	9	11	2	5	13	8
68 тип	3	8	3	5	12	5	-	5	5
73 тип	3	6	1	4	10	4	3	6	1
82 тип	1	2	-	1	4	2	2	3	2

Средний возраст включенных в исследование пациенток составил 31 (26;37) год. При этом вирусная нагрузка среди женщин 3 группы была статистически значимо ниже в возрасте старше 31 года по сравнению с пациентками до 31 года ( $p=0,02$ ). Аналогичная закономерность наблюдалась также в 1 группе пациенток ( $p=0,02$ ). Однако для 2 группы не было выявлено статистически значимой разницы в уровне вирусной нагрузки в зависимости от возраста ( $p=0,86$ ) (таб. 2).

**Таблица 2.–Сравнение медианы вирусной нагрузки в зависимости от возраста пациентки и гистологического верифицированного диагноза.**

Группа	Медиана вирусной нагрузки ВПЧ среди пациенток >31 года (Me (Q1;Q3))	Медиана вирусной нагрузки ВПЧ среди пациенток <31 года (Me (Q1;Q3))	p
Хронический цервицит	5,5 (4,1; 8,6)	4,7 (3,5; 6,2)	0,02
LSIL	6,9 (3,6; 12,7)	5,1 (3,4; 7,9)	0,02
HSIL	6,3 (5,3; 7,3)	6,2 (5,0; 7,6)	0,86

Следует отметить, что при сравнении уровня вирусной нагрузки между случаями с одним и несколькими выявленными типами ВПЧ не было выявлено статистически значимых различий для 16, 31 и 44 генотипов. Однако статистически значимая разница в уровнях вирусной нагрузки была обнаружена для 51, 56, 59, 6, 66, 68, 73 и 82 генотипов ВПЧ (таб. 3).

**Таблица 3.–Сравнительный анализ величины вирусной нагрузки при выявлении одного и нескольких типов ВПЧ.**

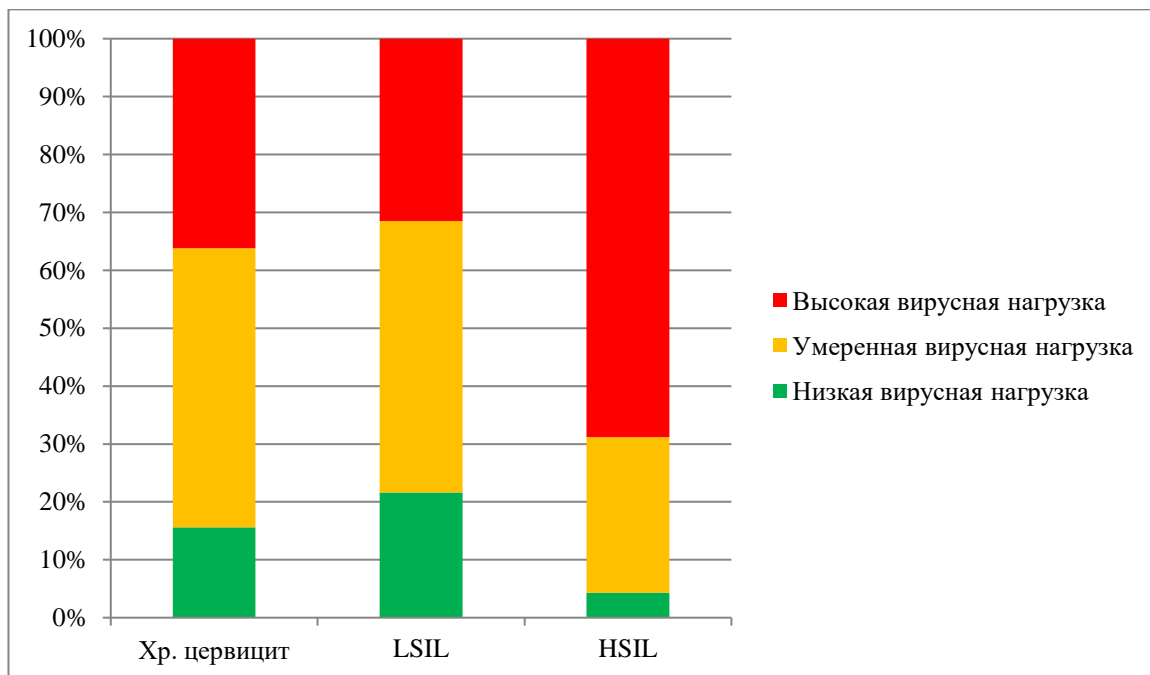
Тип ВПЧ	1 тип ВПЧ (Me (Q1;Q3))	2 и более типов ВПЧ (Me (Q1;Q3))	p
HPV11	4,1 (3,6; 6,0)	4,5 (3,7; 5,8)	0,73
HPV16	4,5 (3,4; 5,7)	4,5 (3,4; 5,8)	0,98
HPV18	4,0 (2,7; 5,1)	4,1 (2,9; 5,5)	0,40
HPV26	4,4 (3,3; 5,2)	3,8 (3,0; 5,5)	0,67
HPV31	4,4 (3,1; 5,9)	4,7 (3,6; 5,9)	0,14
HPV33	4,8 (3,5; 5,9)	4,4 (3,3; 5,5)	0,07
HPV35	4,4 (3,4; 5,6)	4,4 (3,5; 5,9)	0,73
HPV39	3,8 (2,8; 5,2)	3,9 (3,0; 5,2)	0,94
HPV44	3,9 (3,3; 5,0)	3,9 (3,3; 4,8)	0,75
HPV45	4,1 (3,3; 5,1)	4,5 (3,2; 5,5)	0,19
HPV51	4,5 (3,7; 5,9)	5,0 (3,9; 6,6)	0,01
HPV52	5,0 (4,2; 6,0)	5,1 (4,3; 6,2)	0,32
HPV53	4,3 (3,4; 5,3)	4,5 (3,7; 5,6)	0,05
HPV56	3,9 (3,1; 5,4)	5,2 (3,9; 6,4)	<0,001
HPV58	4,0 (2,7; 5,2)	4,0 (2,8; 5,2)	0,55
HPV59	3,7 (3,0; 5,2)	4,7 (3,5; 6,1)	<0,005
HPV6	3,2 (2,7; 5,0)	4,4 (3,1; 6,1)	<0,005
HPV66	4,2 (3,5; 5,4)	4,9 (3,7; 6,1)	<0,005
HPV68	3,3 (2,6; 4,3)	3,7 (2,8; 4,6)	<0,005
HPV73	3,3 (2,6; 4,3)	3,7 (2,7; 5,0)	0,07
HPV82	3,9 (3,2; 4,8)	4,3 (3,5; 5,6)	0,06

Среди женщин 1 группы один тип ВПЧ был обнаружен у 213/341

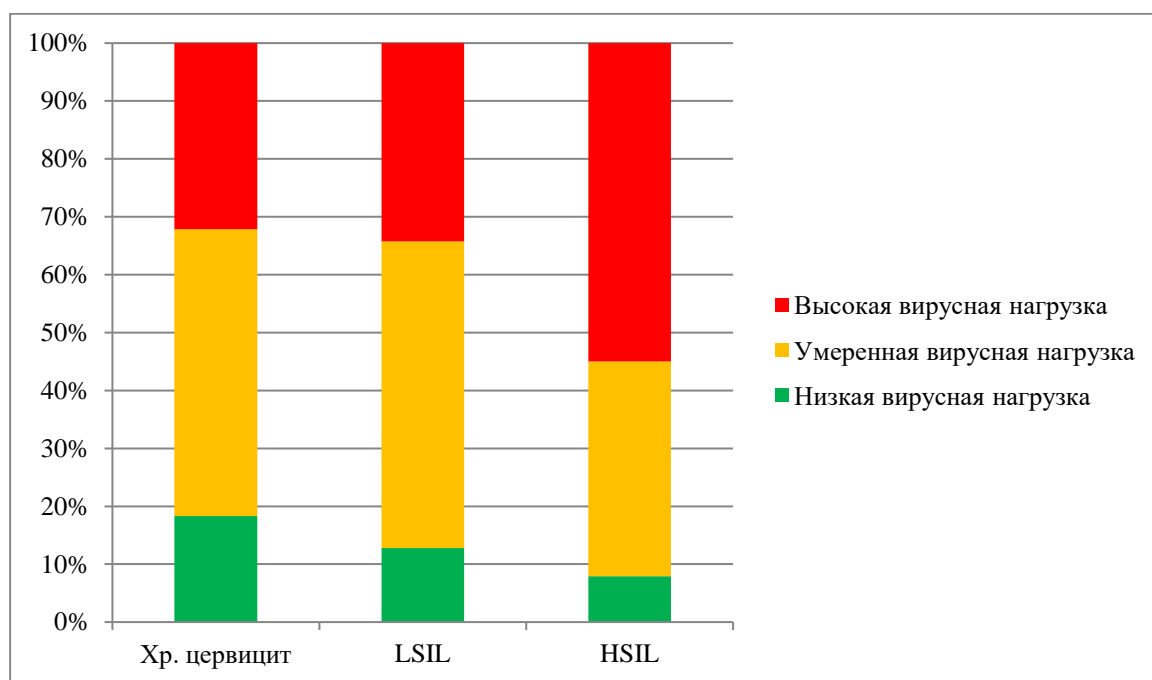
(62,5%) пациенток и у 128/341 (37,5%) – два и более генотипов ВПЧ. В случаях обнаружения 1 генотипа ВПЧ вирусная нагрузка была оценена как низкая у 46/213 (21,6%), умеренная у 100/213 (46,9%) и высокая у 67/213 (31,5%) пациенток. В образцах с LSIL с несколькими выявленными генотипами ВПЧ детекция ВПЧ произошла 421 раз. Среди женщин с несколькими выявленными генотипами ВПЧ вирусная нагрузка была определена как низкая в 54/421 (12,8%), умеренная в 223/421 (52,9%) и высокая в 144/421 (34,2%).

Среди женщин 2 группы из 292 пациенток только один тип ВПЧ был обнаружен в 234/292 (80,1%) случаях, два и более типа ВПЧ в 58/292 (19,9%) образцах. При выявлении 1 генотипа ВПЧ вирусная нагрузка была оценена как низкая у 10/234 (4,3%), умеренная у 63/234 (26,9%) и высокая у 161/234 (68,8%) пациенток. В образцах с HSIL, в которых было обнаружено несколько генотипов ВПЧ, детекция ВПЧ произошла 151 раз. При выявлении нескольких генотипов ВПЧ вирусная нагрузка была определена как низкая в 12/151 (7,9%), умеренная в 56/151 (37,1%) и высокая в 83/151 (54,9%).

Среди пациенток 3 группы в 141/186 (75,8%) случае был обнаружен один тип ВПЧ и в 45/186 (24,2%) – два и более генотипа ВПЧ. В случаях обнаружения 1 генотипа ВПЧ вирусная нагрузка была оценена как низкая у 22/141 (15,6%), умеренная у 68/141 (48,2%) и высокая у 51/141 (36,2%) пациентки (рис. 7). В образцах, в которых одновременно присутствовало 2 и более генотипов ВПЧ, детекция ВПЧ произошла 109 раз. При детекции нескольких генотипов ВПЧ вирусная нагрузка была определена как низкая в 20/109 (18,3%), умеренная в 54/109 (49,5%) и высокая в 35/109 (32,1%) (рис. 8).



**Рис. 7.** Распределение вирусной нагрузки при выявлении 1 генотипа ВПЧ в зависимости от гистологического заключения.



**Рис. 8.** Распределение вирусной нагрузки при выявлении 2 и более генотипа ВПЧ в зависимости от гистологического заключения.

Было установлено, что при определении высокой вирусной нагрузки вне зависимости от выявленного генотипа ВПЧ риск обнаружения HSIL статистически значимо выше по сравнению с LSIL (ОШ = 5,26; 95% ДИ: 3,19-8,64). Однако при определении умеренной вирусной нагрузки LSIL встречается чаще по сравнению с HSIL (ОШ = 2,40; 95% ДИ: 1,61-3,56). При

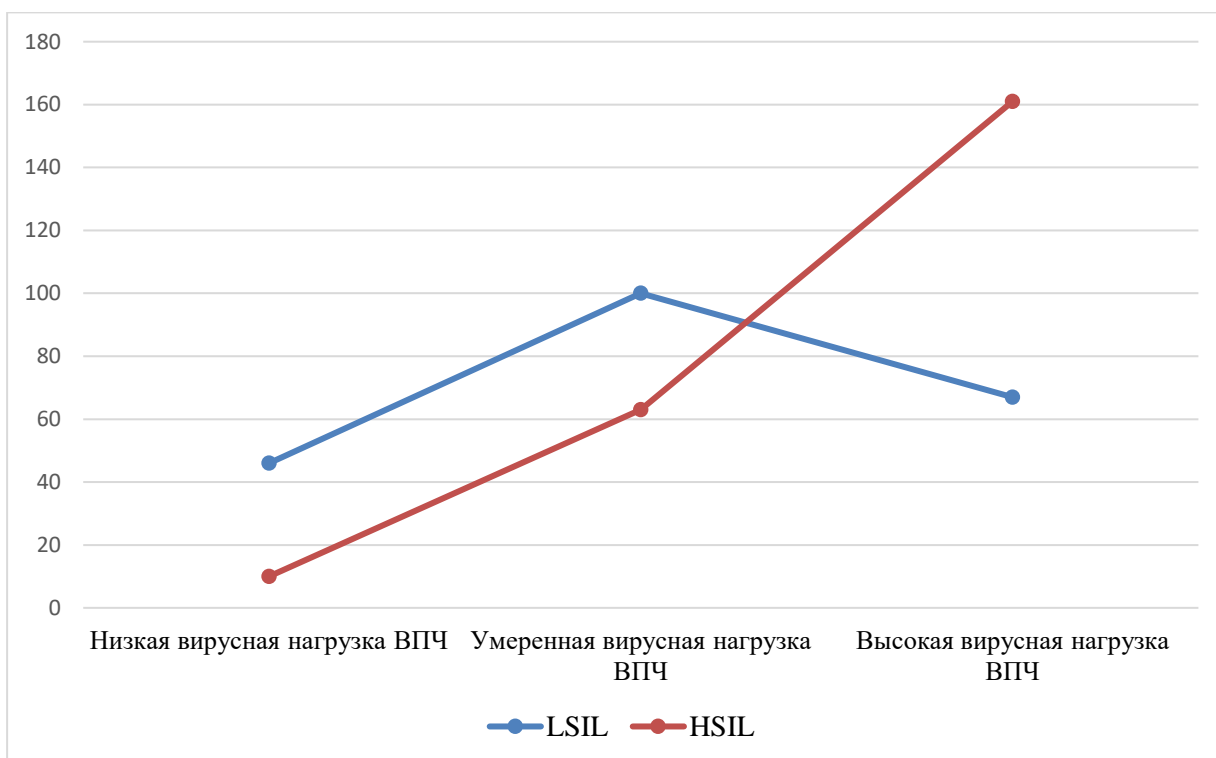
этом при низкой вирусной нагрузке статистически значимо чаще будет определение патологии шейки матки, ассоциированной с LSIL, по сравнению с HSIL (ОШ = 6,17; 95% ДИ: 3,02-12,58). Для высокого уровня вирусной нагрузки ВПЧ была установлена средняя положительная корреляционная связь с обнаружением HSIL (таб. 4). Однако как для низкого, так и для умеренного уровня вирусной нагрузки была установлена средняя положительная корреляционная связь с обнаружением LSIL.

**Таблица 4.–Оценка силы связи между степенью вирусной нагрузки ВПЧ и гистологическим заключением.**

Сравнение случаев LSIL/HSIL	Критерий V Крамера	Значение p
Низкая вирусная нагрузка ВПЧ	0,261	<0,001
Умеренная вирусная нагрузка ВПЧ	0,208	<0,001
Высокая вирусная нагрузка ВПЧ	0,373	<0,001

Таким образом, обнаружена тенденция, согласно которой при повышении уровня вирусной нагрузки ВПЧ вне зависимости от результатов проведенного генотипирования закономерно увеличивается частота обнаружения HSIL и уменьшается частота выявления LSIL (рис. 9).

Полученные нами результаты согласуются с данными опубликованного исследования Liu Y et al. (2021г.), в ходе которого были получены результаты, свидетельствующие, что вирусная нагрузка ВПЧ является независимым фактором риска развития CIN III и РШМ. При этом вероятность обнаружения CIN III существенно менялась в зависимости от определения умеренной или высокой вирусной нагрузки (ОШ=2,85 и ОШ=7,05 соответственно).



**Рис. 9.** Частота встречаемости HSIL и LSIL в зависимости от уровня вирусной нагрузки ВПЧ.

Для каждого генотипа ВПЧ была проведен расчет на наличие связи между гистологически верифицированными заключениями и вирусной нагрузкой ВПЧ (таб. 5). Полученные данные свидетельствуют о наличии положительной относительно высокой силы взаимосвязи между уровнем вирусной нагрузки ВПЧ 16 и 18 генотипов и степенью поражения шейки матки ( $p < 0,001$  и  $p < 0,05$  соответственно). Также была получена положительная средняя сила взаимосвязи для 31, 39 и 44 генотипов ВПЧ ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,05$ ;  $p < 0,001$  соответственно).

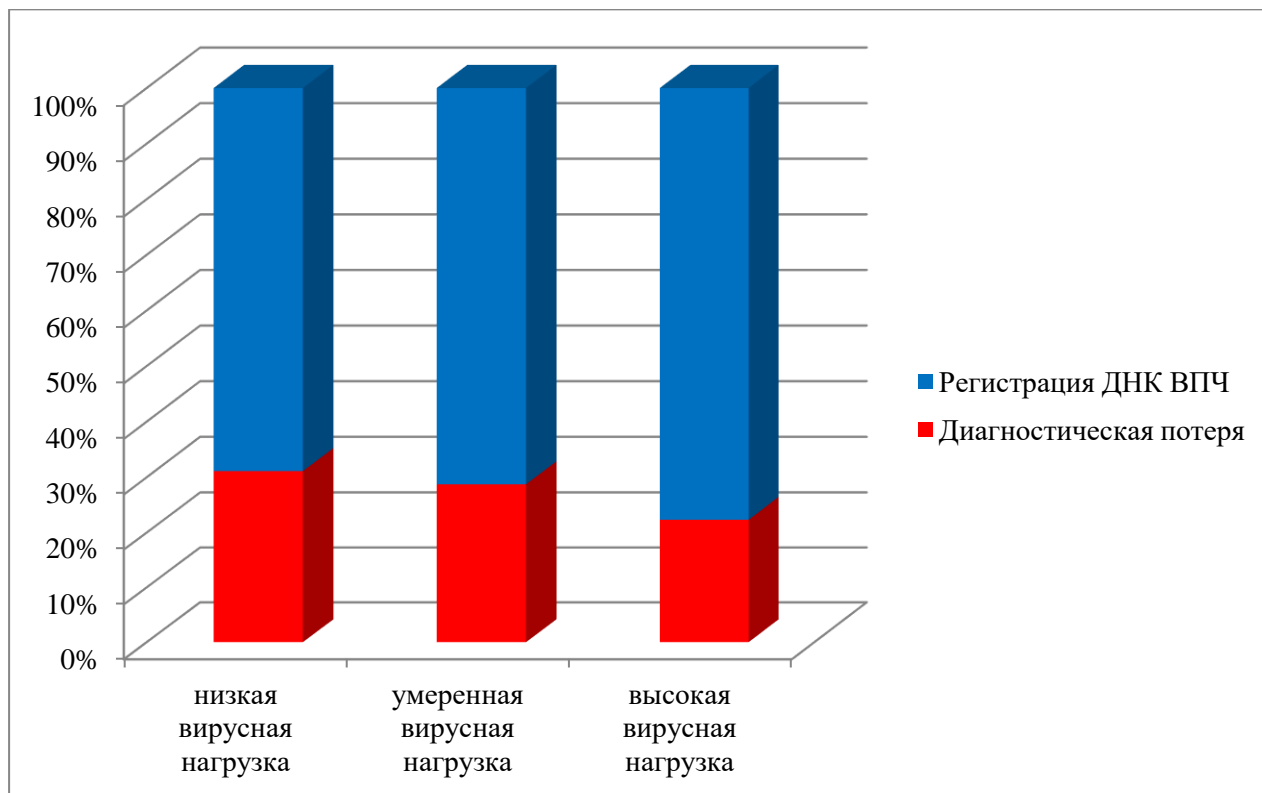
**Таблица 5.–Расчет на наличие связи между переменными: гистологические заключения и генотипы ВПЧ в зависимости от вирусной нагрузки.**

Тип ВПЧ	Значение V Крамера	Значимость, p
11 тип	0,225	0,41
16 тип	0,336	<0,001
18 тип	0,419	0,02
26 тип	0,598	0,11

31 тип	0,346	<0,001
33 тип	0,226	0,08
35 тип	0,311	0,11
39 тип	0,303	<0,05
44 тип	0,387	<0,001
45 тип	0,297	0,18
51 тип	0,142	0,55
52 тип	0,141	0,56
53 тип	0,288	0,16
56 тип	0,201	0,24
58 тип	0,327	0,10
59 тип	0,115	0,93
6 тип	0,166	0,65
66 тип	0,243	0,19
68 тип	0,219	0,35
73 тип	0,123	0,89
82 тип	0,215	0,81

С целью оценки диагностической эффективности тест-панели на 21 генотип ВПЧ (6, 11, 16, 18, 26, 31,33, 35, 39, 44, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82) был проведен сравнительный анализ результатов детекции ДНК ВПЧ с патоморфологической верификацией диагноза с тест-системой, включающей в себя 12 генотипов ВПЧ (16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59).

При использовании диагностической панели, включающей 12 генотипов ВПЧ, 307 случаев детекции ВПЧ потенциально оказались пропущенными. Среди всех 1269 случаев детекции ВПЧ в 819 образцах с гистологически верифицированным диагнозом частота диагностической потери составила 24,19%. При анализе распространенности диагностической потери среди случаев с градацией вирусной нагрузки ВПЧ было выявлено, что частота не обнаруженной ДНК ВПЧ в образцах с высокой вирусной нагрузкой ВПЧ составила 123/541 (22,74%), с умеренной вирусной нагрузкой – 162/564 (28,72%), с низкой вирусной нагрузкой – 51/164 (31,09%) (рис. 10)

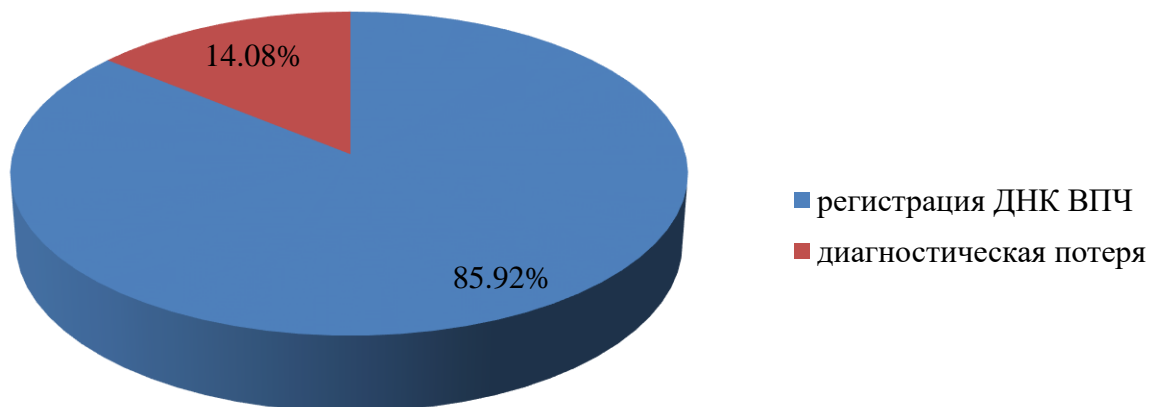


**Рис. 10.** Соотношение случаев диагностической потери и регистрации ДНК ВПЧ при сравнении тест-систем, определяющих 21 и 12 генотипов ВПЧ

Кроме того, был проведен анализ случаев, в которых диагностическая потеря ДНК ВПЧ привела бы к отсутствию обнаружения поражений шейки матки. Среди 341 случаев LSIL процент диагностической потери достигает 14,08% (рис. 11). В 292 образцах HSIL данный показатель составляет 16,78% (рис. 12).

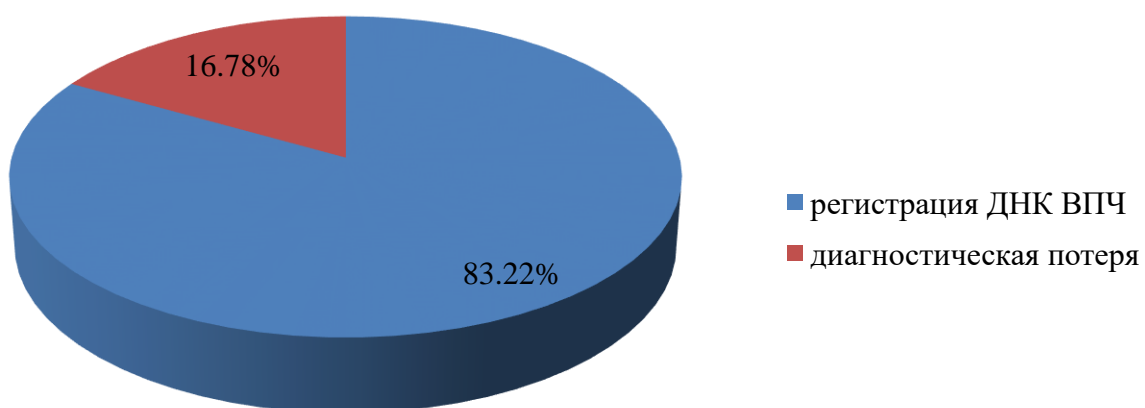


## Случаи LSIL



**Рис. 11.** Показатель диагностической потери случаев с LSIL при сравнении тест-систем, определяющих 21 и 12 генотипов ВПЧ

## Случаи HSIL



**Рис.12.** Показатель диагностической потери случаев с HSIL при сравнении тест-систем, определяющих 21 и 12 генотипов ВПЧ

При изучении клинико-anamnestической характеристики пациенток были выявлены статистически значимые различия в возрасте только для группы пациенток с HSIL, что выразилось в увеличении возраста женщин этой группы на 2 года по сравнению с остальными группами ( $p < 0,05$ ). У 62/99 (62,6%) женщин возраст начала половой жизни составил менее 18 лет. Также у данных пациенток статистически значимо чаще встречались HSIL ( $p < 0,001$ ). Кроме того, 74,8% случаев наличия трех и более половых партнеров было ассоциировано с возрастом начала половой жизни менее 18 лет. Вместе с тем, было обнаружено, что женщины, проживающие в сельской местности, на 40% реже инфицированы двумя и более генотипами ВПЧ по сравнению с пациентками из крупных городов.

Проведенный нами анализ результатов жидкостной цитологии показал, что в 1 группе в 26/34 (76,5%) было получено заключение LSIL, в 5/34 (14,7%) – NILM, в 3/34 (8,8%) – ASCUS. При этом во 2 группе в 26/31 (83,9%) случаях наблюдался HSIL, в 3/31 (9,7%) – LSIL, в 2/31 (6,5%) – ASC-N. В 3 группе в 100% случаев результаты жидкостной цитологии соответствовали заключению NILM.

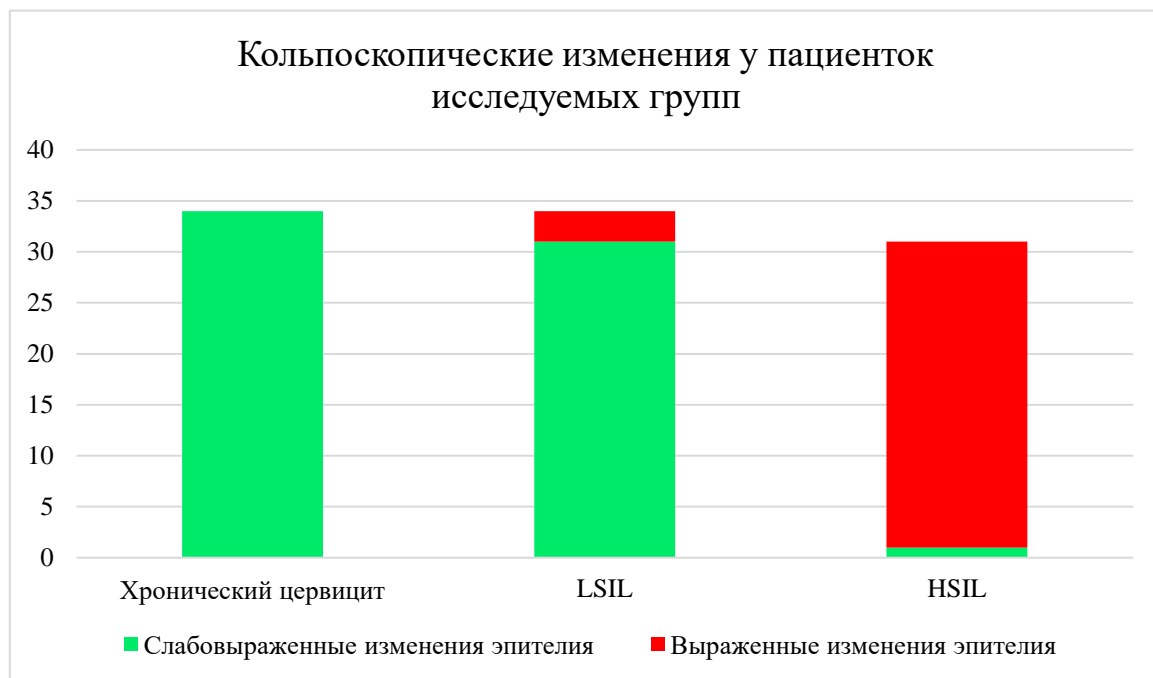
У каждой пациентки, включенной в исследование в ходе выполнения расширенной кольпоскопии наблюдались изменения эпителия шейки матки, которые требовали гистологической верификации диагноза (рис. 13).

В 1 группе пациенток с LSIL в 31/34 (91,2%) случае выявлялись слабовыраженные изменения эпителия шейки матки, в 3/34 (8,8%) - выраженные изменения шейки матки (рис. 14).

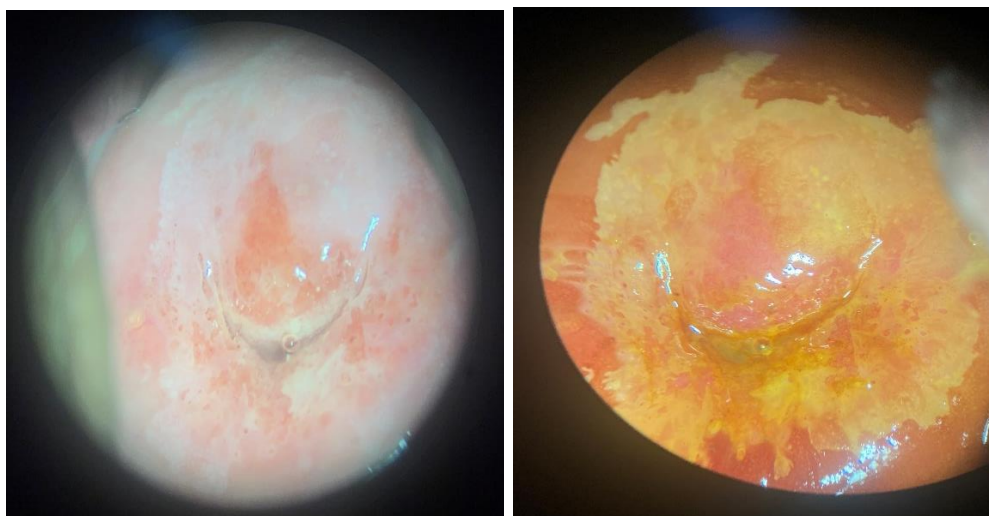
Во 2 группе женщин с HSIL у 30/31 (96,8%) пациентки наблюдались выраженные изменения эпителия шейки матки, в 1/31 (3,2%) – слабовыраженные изменения (рис. 15).

В 3 группе пациенток в 100% случаев кольпоскопическая картина была

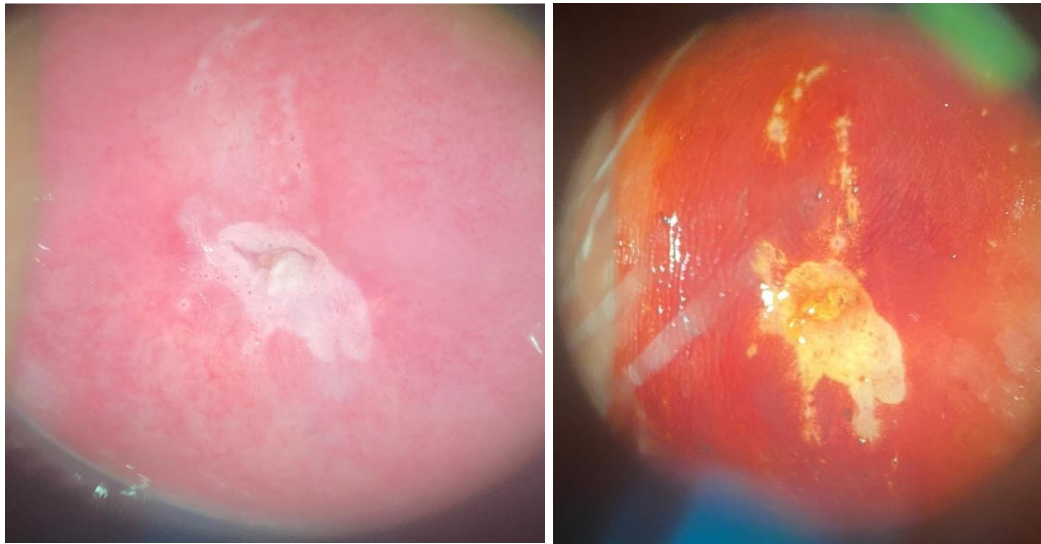
оценена как слабовыраженные изменения эпителия шейки матки (рис. 16).



**Рис.13.** Кольпоскопические изменения эпителия шейки матки у пациенток каждой исследуемой группы.



**Рис.14.** Кольпоскопическая картина пациентки с LSIL.

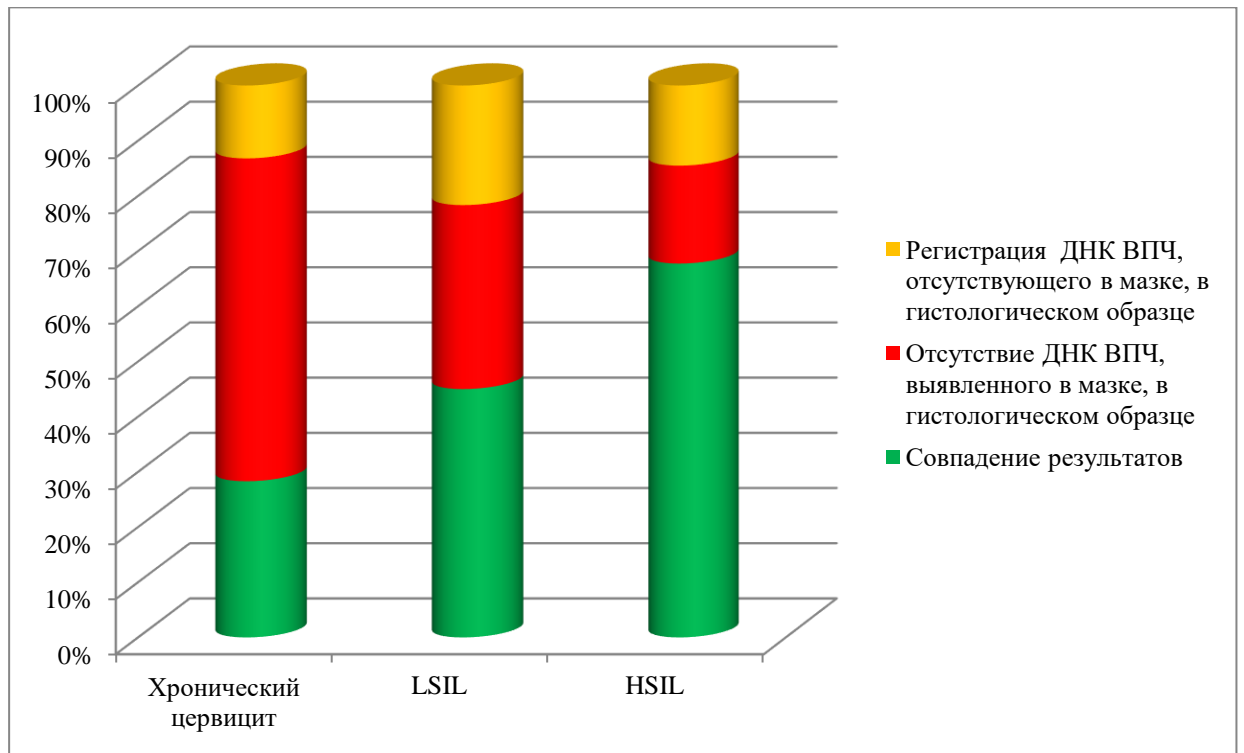


**Рис.15.** Кольпоскопическая картина пациентки с HSIL.



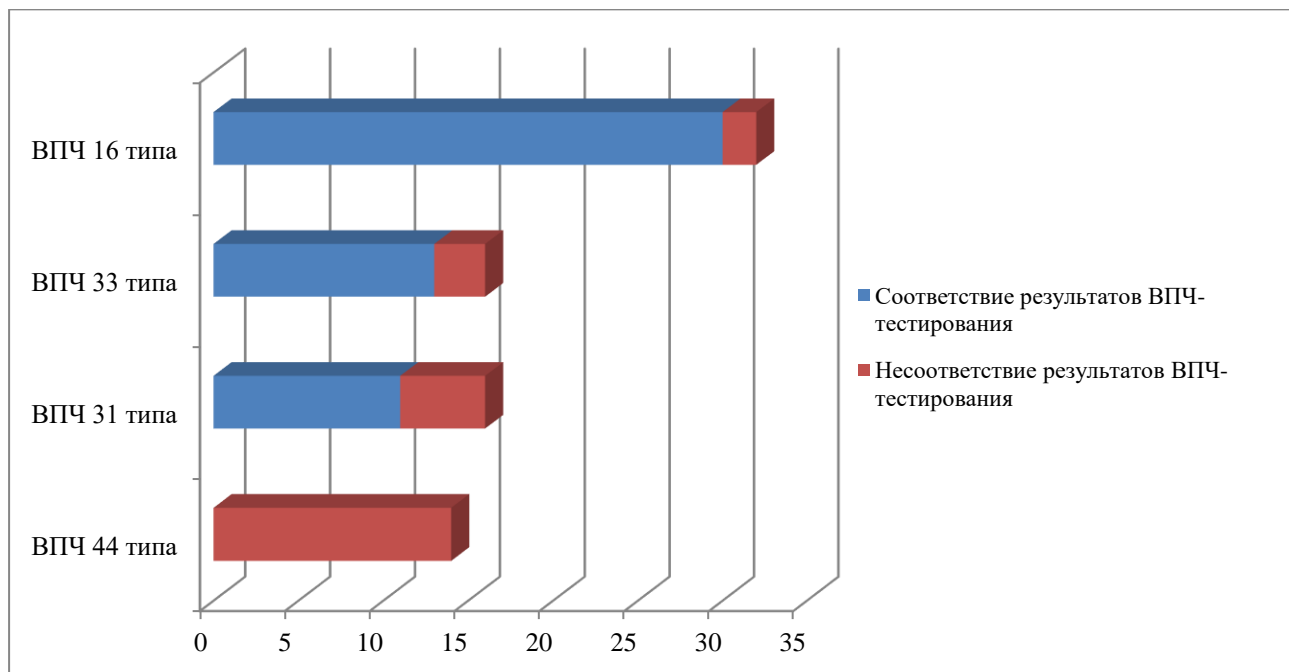
**Рис. 16.** Кольпоскопическая картина пациентки с хроническим цервицитом.

Проведенный нами сравнительный анализ показал, что в 49,1% случаев детекция ДНК ВПЧ, зарегистрированная в мазке из цервикального канала, совпадала с результатами в гистологических образцах ткани, полученных в ходе выполнения прицельной биопсии шейки матки. Для группы пациенток с патоморфологическим заключением хронический цервицит показатель совпадения результатов теста на ДНК ВПЧ составил 28,3%, для группы женщин с LSIL – 45%, для группы пациенток с HSIL – 67,7% (рис. 17)



**Рис. 17.** Сравнительный анализ соответствия случаев регистрации ДНК ВПЧ по группам в зависимости от локализации полученного биоматериала

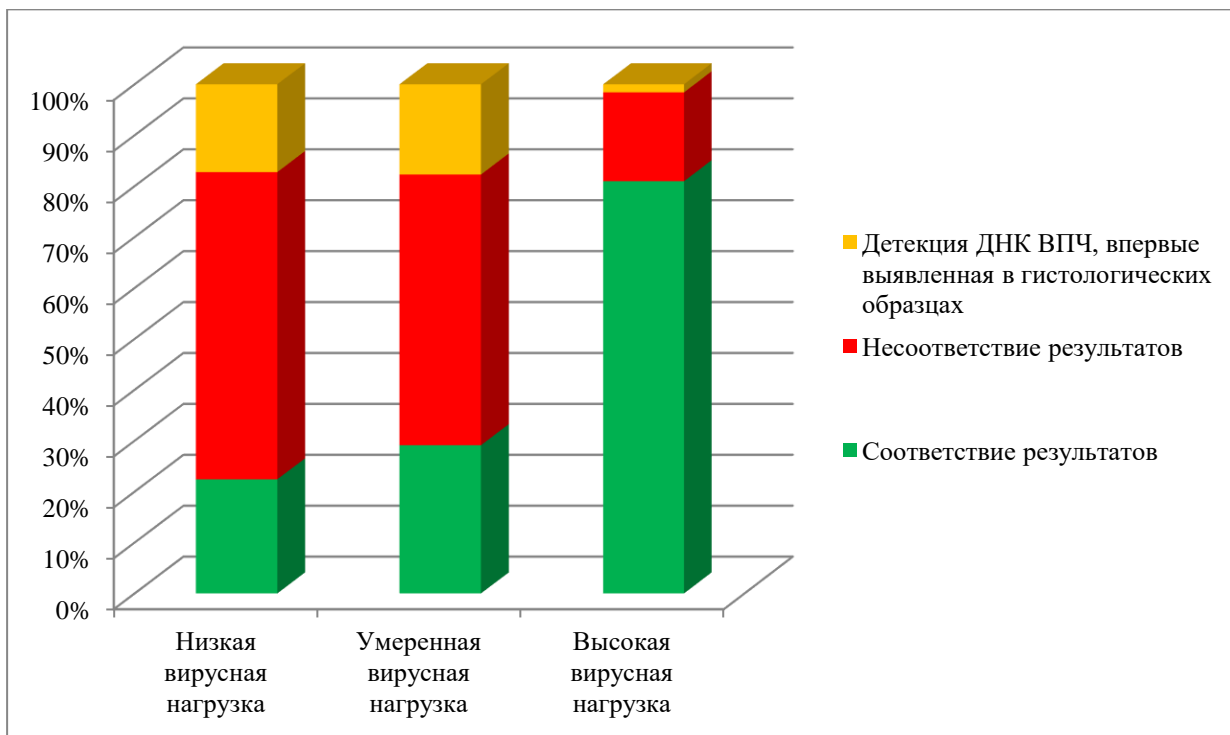
Следует отметить, что 44 тип ВПЧ, входящий в тройку лидирующих по распространенности генотипов (14/175, 8%) и в большей мере ассоциированный с HSIL, чем с LSIL или хроническим цервицитом (50% vs 28,6% vs 21,4% соответственно), не был выявлен ни в одном гистологическом образце ткани шейки матки. Вместе с тем, остальные лидирующие типы ВПЧ продемонстрировали высокие показатели соответствия результатов тестирования: 16 генотип – 30/32 (93,8%), 33 генотип – 13/16 (81,3%), 31 генотип – 11/16 (68,8%) (рис. 18).



**Рис.18.** Сравнительный анализ основных лидирующих генотипов ВПЧ в эпителии цервикального канала и биопсийном материале шейки матки.

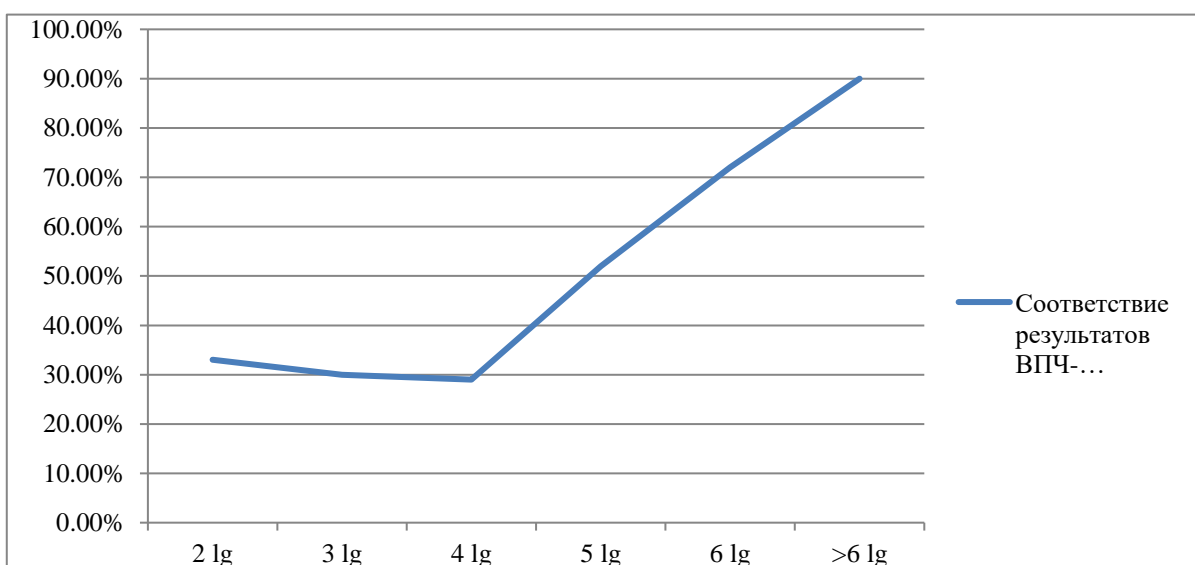
Результаты проведенного анализа свидетельствуют о том, что при низкой вирусной нагрузке ВПЧ соответствие результатов наблюдалось в 27,1% случаев, при умеренной вирусной нагрузке – в 35,4%, при высокой вирусной нагрузке – в 82,3% (рис. 19).

Полученные нами данные не опровергают результаты проведенного ранее исследования Gordana Hales et al. (2017г), в котором процент соответствия результатов ВПЧ-тестирования значимо варьировал в зависимости от уровня вирусной нагрузки. Так, при низкой вирусной нагрузке уровень совпадения результатов тестирования на ДНК ВПЧ составил 22%, при этом в нашей выборке пациенток данный показатель составил 27,1% случаев.



**Рис. 19.** Сравнительный анализ результатов ВПЧ-тестирования на основании определения вирусной нагрузки

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что увеличение параметра вирусной нагрузки ВПЧ на 1 lg повышает вероятность подтверждения инфицирования выявленным в биоматериале из цервикального канала генотипом ВПЧ в изначально определенном количественном соотношении на 9,3%.



**Рис.20.** Влияние вирусной нагрузки ВПЧ на степень соответствия результатов ВПЧ-тестирования

## Выводы

1. Среди ВПЧ-позитивных женщин, включенных в одномоментное поперечное исследование, у 62,6% возраст начала половой жизни составляет менее 18 лет и в 74,8% случаев ассоциирован с наличием трех и более половых партнеров. При возрасте начала половой жизни менее 18 лет статистически значимо чаще выявляется HSIL ( $p=0,035$ ). Женщины, проживающие в сельской местности, на 40% реже инфицированы несколькими генотипами ВПЧ.
2. Распространенность ВПЧ у женщин в возрасте от 18 до 81 года за последние 10 лет составляет 23,3% (по обращаемости). Наиболее встречающиеся генотипы ВПЧ - 16 (23,6%), 44 (12,3%), 31 (12,3%), 51 (9,8%) и 68 (9,6%). Частота распространенности высоко- и низкоонкогенных типов ВПЧ составляет 79,7% и 20,3% соответственно. У пациенток с HSIL в 68,8% случаев определяется высокая, в 4,3% - низкая вирусная нагрузка ВПЧ, при LSIL – 31,5% и 21,6% соответственно.
3. Два и более генотипов ВПЧ встречается в 33,4% случаев. Одновременное выявление нескольких генотипов ВПЧ чаще ассоциируется с LSIL по сравнению с HSIL (24,9% и 5,5% соответственно).
4. Детекция низкоонкогенного 44 генотипа ВПЧ ассоциирована с выявлением HSIL в 7,9% случаев, а высокоонкогенного 51 генотипа - в 3,9% случаев.
5. Частота диагностической потери при проведении ВПЧ-тестирования на панели из 12 генотипов составляет 24,2%. Показатель диагностической потери LSIL достигает 14,1%, HSIL – 16,8%.
6. Совпадение результатов ВПЧ-тестирования образцов из цервикального канала и биопсийного материала шейки матки наблюдается в 49,1% случаев. Для пациенток с хроническим цервицитом данный показатель



составляет 28,3%, с LSIL – 45%, с HSIL – 67,7%. ВПЧ 44 типа не обнаружен ни в одном случае в биопсийных образцах шейки матки.

7. При выявлении двух и более генотипов ВПЧ у пациенток с LSIL не рекомендовано проведение оперативного лечения шейки матки ввиду низкого риска развития HSIL. При определении высокой вирусной нагрузки или при детекции 16, 31, 33 и 44 генотипов ВПЧ предпочтительно проведение аблативных/эксцизионных методов лечения женщинам с LSIL вследствие высокого риска развития HSIL.

### **Практические рекомендации**

1. В комплексной диагностике пациенток с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями шейки матки целесообразно использование тест-системы с широким спектром генотипирования ВПЧ (детекция 21 генотипа) с определением его вирусной нагрузки методом ПЦР в режиме реального времени.
2. Выявление 16, 31, 33 и 44 генотипов ВПЧ вне зависимости от уровня вирусной нагрузки ассоциировано с высоким риском развития HSIL.
3. Одновременное выявление нескольких генотипов ВПЧ при ведении пациенток с гистологически верифицированным LSIL следует рассматривать как фактор низкого риска развития HSIL
4. При определении тактики ведения пациенток необходимо учитывать уровень вирусной нагрузки ВПЧ, высокие значения которой (>5 lg) положительно коррелируют с риском выявления предрака шейки матки.
5. При отсутствии обнаружения ДНК ВПЧ в биопсийном материале шейки матки у пациенток с LSIL и HSIL (CIN II) возможно проведение динамического контроля за состоянием шейки матки.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Современные представления о предикторах и методах профилактики

- рецидивов цервикальной интраэпителиальной неоплазии после петлевой электроэксцизии. / Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р., Асатурова А.В., **Андреев А.О.**, Перемыкина А.В., Пронина В.А. // **Акушерство и гинекология.** – 2020. - №12. – С. 81-88
2. Особенности ведения пациентки молодого возраста с предраковым заболеванием шейки матки / Байрамова Г.Р., Добровольская Д.А., Асатурова А.В., Трофимов Д.Ю., Шилиев А.Ю., **Андреев А.О.**, Бруева М.С. // **Репродуктивное здоровье детей и подростков.** - 2022. - Т. 18. - № 1. - С. 65-72.
  3. Современные представления о ВПЧ как о мультифакторном предикторе развития плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки / **Андреев А.О.**, Байрамова Г.Р., Зарецкий А.Р., Ребриков Д.В. // **Акушерство и гинекология.** – 2022. - №11. – С. 60-66
  4. Новые возможности ранней предикции предраковых и раковых заболеваний шейки матки: стратификация рисков на основе анализа метилирования генов / **Андреев А.О.**, Байрамова Г.Р., Зарецкий А.Р., Ребриков Д.В., Баранов И.И. // **Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.** - 2023. - Т. 11. - № 2. - С. 44–49.
  5. Ретроспективный анализ распространенности вируса папилломы человека у женщин с патологией шейки матки / **Андреев А.О.**, Байрамова Г.Р., Ильясова Н.А., Асатурова А.В., Трофимов Д.Ю. // **Акушерство и гинекология.** – 2023. - №11. – С. 140-149
  6. Оценка количественного и качественного определения ДНК вируса папилломы человека у женщин с поражениями шейки матки / Байрамова Г.Р., **Андреев А.О.**, Ильясова Н.А., Бадлаева А.С., Трегубова А.В., Трофимов Д.Ю. // **Акушерство и гинекология.** – 2024. – №1. – С. 102-109