

На правах рукописи

КУЛЕШОВА ОЛЬГА БОРИСОВНА

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА
ЗА ПАТОЛОГИЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ НА
ОСНОВЕ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ**

3.2.2. Эпидемиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Научный руководитель

Акимкин Василий Геннадьевич – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Припутневич Татьяна Валерьевна – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, доцент, директор института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Лопухов Платон Дмитриевич – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Института общественного здоровья имени Ф.Ф. Эрисмана Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «_____» _____ 2025 г. в _____ на заседании диссертационного совета 64.1.010.01 в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по адресу: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и на сайте института www.crie.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Николаева Светлана Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Вирус папилломы человека (ВПЧ) относится к инфекциям, передающимся половым путем, повсеместно распространен среди людей обоих полов, инфицирование происходит при контакте инфицированных участков слизистых оболочек и кожи. Отдельные типы ВПЧ, классифицированные как онкогенные, ассоциируют с развитием рака шейки матки (РШМ). По данным мировой статистики порядка 90% новых случаев заболевания и смерти от РШМ регистрируется в странах с низким и средним уровнем дохода [Sung H. et al., 2021]. Рак шейки матки обозначен Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) как одна из приоритетных проблем общественного здравоохранения [ВОЗ, 2022]. По данным агентства GLOBOCAN в 2022 г. среднемировой уровень заболеваемости составил 14,1 на 100 тыс. женщин, варьируя в широком диапазоне в разных странах – от 69,4 (Королевство Эсватини) до 1,4 (Йемен) [Bray F. et al., 2024]. В Российской Федерации стандартизованный интенсивный показатель заболеваемости в 2022 г. составил 13,8 на 100 тыс. женщин, определяя для РШМ 5 место по заболеваемости злокачественными новообразованиями среди женщин [Каприн А.Д., 2023]. Медико-демографические потери, рассчитанные по методу DALY (Disability adjusted life year — год жизни с поправкой на инвалидность) в мировом масштабе для РШМ по данным на 2019 г. составили $8,96 \times 10^6$ (ДИ 95%: $7,75 \times 10^6 - 9,98 \times 10^6$) единиц DALY, что означает потерю 8,96 млн. лет «здоровой жизни» женщин Мира [Kocarnik J. et al., 2022].

РШМ имеет инфекционную этиологию, долгий период развития от момента инфицирования и является управляемым заболеванием средствами специфической профилактики. Целевой уровень заболеваемости, рекомендованный ВОЗ, как признак успеха в проведении профилактики РШМ, составляет 4 случая на 100 тыс. женщин. Условиями достижения рекомендованного уровня заболеваемости являются три аспекта профилактики: первичная – вакцинопрофилактика с широким охватом населения (не менее 90% девочек к 15 годам жизни), препятствующая распространению вируса, вторичная – скрининг женщин для выявления предрака и РШМ (обследование не менее 70% женщин к 35- и 45-летнему возрасту) и третичная – лечение женщин с выявленным предраком и РШМ (не менее 90% женщин с предраком и РШМ) [ВОЗ, 2021]. Зарубежный опыт, накопленный в Австралии, демонстрирует, что одно только введение национальной программы скрининга на основе цитологического исследования с 1991 г. позволило к 2010 г. снизить уровень заболеваемости РШМ в среднем на 50% (7,4 на 100 тыс. женщин) среди женщин старше 24 лет [Smith M. et al., 2016], широкомасштабной вакцинации с 2008 г. в комплексе со скринингом на основе первичного ВПЧ-теста – достичь уровня заболеваемости 6,9 на 100 тыс. женщин к 2022 г. [Bray F. et al., 2024].

Борьбе с онкологическими заболеваниями, включая РШМ, в Российской Федерации уделяется особенное внимание, в том числе осуществляется программа, реализуемая в рамках одноименного национального проекта [Минздрав, 2019]. Большие надежды связаны с разработкой отечественной вакцины против ВПЧ [Распоряжение правительства РФ, 2021; «Нанолек», 2023]. Ведется планомерная работа по внедрению прогрессивных схем вторичной профилактики - скрининга [Минздрав, 2024]. Для скорейшего достижения Россией целевых показателей заболеваемости РШМ необходима интенсификация профилактических мероприятий, направленных на борьбу с распространением вируса папилломы человека и повышение эффективности ранней диагностики. Успех борьбы будет во многом зависеть от обоснованного определения направлений совершенствования эпидемиологического надзора за предраком и РШМ, что требует проведения актуального эпидемиологического анализа состояния проблемы ВПЧ-ассоциированных заболеваний в Российской Федерации.

Степень разработанности темы исследования

Вторичная профилактика РШМ в Российской Федерации проводится при диспансерном осмотре определенных групп взрослого населения и при обращении женщин к врачу-гинекологу (оппортунистический скрининг). Принятый подход к проведению вторичной профилактики РШМ является многоэтапным: каждое последующее обследование назначается при условии обнаружения отклонений от нормы на предыдущем этапе [Минздрав, 2024]. Критическим звеном в процессе скрининга является первый этап, чувствительность которого определяет чувствительность скрининга в целом. Традиционная схема обследования предполагает цитологическое исследование на первом этапе самостоятельно или цитологическое исследование с ВПЧ-тестом совместно (рекомендовано в Российской Федерации и др. странах Европы), прогрессивная схема подразумевает только ВПЧ-тест на первом этапе [Минздрав, 2024] (практикуется в Австралии, США, Новой Зеландии и др.). 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 сходимость цитологического и гистологического исследований оценивается от 73 до 89% [Joste, N.E. 1995, Gupta, R. 2020]. В Российской Федерации сравнительные исследования представлены ограниченно.

Для совершенствования скрининга ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки на современном этапе применяется ВПЧ-тест на основе ПЦР-РВ. Методики, валидированные и используемые за рубежом, направлены на определение 13–14 типов ВПЧ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) с частичным генотипированием – выявлением отдельно 16 и 18 типов вируса [Arbyn M. et al., 2021]. В российской практике отсутствуют требования, а также недостаточно информации о клинической валидации и диагностических характеристиках применяемых отечественных тестов, количестве типов ВПЧ, необходимых для достижения максимальной чувствительности теста, о ценности дифференциации отдельных типов ВПЧ, кроме 16 и 18 и количественной оценке всех типов ВПЧ совместно и по отдельности. Данные, получаемые при использовании имеющихся методик в практическом здравоохранении и научных исследованиях разрозненны, не ведется учет распространенности ВПЧ, отсутствуют структурированные ресурсы для сбора информации. Также отсутствуют алгоритмы интерпретации результатов расширенных ВПЧ-тестов и прогнозирования наличия ВПЧ-ассоциированной патологии на их основании. Таким образом, мониторинг ВПЧ-инфекции в России отсутствует, вследствие чего эпидемиологический надзор за ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки проводится не в полном объеме.

Цель исследования

Совершенствование системы эпидемиологического надзора за ВПЧ-ассоциированной патологией шейки матки на основе применения молекулярно-биологических методов.

Задачи исследования

1. Провести оценку существующей системы выявления и регистрации ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки в Российской Федерации.
2. Оценить диагностическую эффективность лабораторных методов для выявления заболеваний шейки матки папилломавирусной этиологии в Российской Федерации.
3. Разработать и апробировать высокотехнологичную методику определения генотипа вируса папилломы человека и его концентрации.

4. Изучить с использованием разработанной методики особенности распространения вируса папилломы человека среди женщин на территории Московского региона Российской Федерации.
5. Разработать прогностическую модель для определения риска наличия интраэпителиального поражения шейки матки высокой степени на основании результатов применения разработанной ПЦР-методики.
6. Предложить меры по совершенствованию системы эпидемиологического надзора за ВПЧ-ассоциированной патологией шейки матки на основе применения молекулярно-биологических методов.

Научная новизна исследования

Установлено несовершенство существующей системы учета и регистрации ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки в части отсутствия учета облигатного предрака и проведения мониторинга за вирусом папилломы человека, что не позволяет проводить качественную эпидемиологическую диагностику этих заболеваний.

Выявлена волнообразная тенденция динамики заболеваемости раком шейки матки за период наблюдения – возрастание интенсивного показателя с 2011 по 2018 гг. ($p < 0,001$), затем снижение с 2018 по 2021 гг. ($p < 0,001$). Выявлена тенденция к замедлению темпа прироста заболеваемости в 2016–2018 гг. в 2,6 раз ($p < 0,0001$) и последующему снижению заболеваемости в 2019–2021 гг. со средней величиной снижения интенсивного показателя -1,12 на 100 тыс. женщин.

Показана разнонаправленность динамики заболеваемости раком шейки матки в зависимости от возраста. В возрастной группе 30–49 лет установлена стабилизация заболеваемости начиная с 2016 г. (34,58–34,83 на 100 тыс. женщин, $p = 0,58$) и последующее снижение с 2019 г. по 2021 г. (34,83–29,93 на 100 тыс. женщин), что обусловлено интенсификацией мер вторичной профилактики в части внедрения ВПЧ-теста в диагностику этого заболевания.

Выявлено увеличение эффективности диагностики предрака и рака шейки матки в части ранней и активной диагностики. Установлено увеличение доли случаев РШМ I-II стадий и карциномы *in situ* (на 5%), увеличение доли выявленных карцином *in situ* по отношению к РШМ I-II (на 8,9%), рост доли случаев РШМ, выявленных активно (на 4,9%), снижение количества случаев РШМ, выявленных на поздних стадиях (в 1,86 раз), снижение индекса одногодичной летальности (на 5,5%).

Определена современная распространенность ВПЧ онкогенных типов среди женщин, проживающих в Московском регионе, составившая 14,87% (ДИ 95%: 12,86–17,13%). Наиболее часто встречаются 16 (16,98%), 31 (14,47%), 52 (13,21%) типы ВПЧ, наибольший относительный риск персистенции наблюдается для типов 33, 58, 45, 52 ($p < 0,05$). Определен базовый уровень распространенности ВПЧ – значимый параметр для оценки эффективности проводимой вакцинации и скрининга – 11,81% (ДИ 95%: 9,98–13,94%); первые три ранговых места занимали ВПЧ 52, 16, 31 (14,05%, 13,22%, 13,22%) типов. Выявлен возраст, при котором частота встречаемости бессимптомной инфекции наибольшая – женщины до 25 лет инфицированы в 20,21% случаев (ДИ 95%: 15,15–26,43%).

Установлена современная частота выявления ВПЧ 14-и онкогенных типов и вклад каждого в развитие предрака и РШМ. Случаи предрака и РШМ 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%) типами, при общей тенденции снижения вклада онкогенных типов в соответствии с их принадлежностью к филогенетическим группам: $\alpha 9 > \alpha 7 > \alpha 5 / \alpha 6$. Показано, что значимость

обнаружения типов ВПЧ для выявления предрака и РШМ убывает в следующем порядке: 16>33>58>35>45>31>18>52>39>59>56>51>68>66.

Установлено, что вирусная нагрузка возрастает при увеличении тяжести интраэпителиального поражения шейки матки. Показана значимая разница суммарной концентрации ДНК ВПЧ 14-и типов, а также индивидуальных концентраций ДНК ВПЧ 16, 33, 58 и 66 типов в зависимости от степени интраэпителиального поражения шейки матки.

Предложены и научно обоснованы мероприятия совершенствования информационной, диагностической и управленческой подсистем эпидемиологического надзора за патологией шейки матки папилломавирусной этиологии на основе молекулярно-биологических методов.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Теоретическая значимость работы состоит в актуализации данных о распространенности и структуре популяции вируса папилломы человека в Российской Федерации, вкладе отдельных типов ВПЧ в развитие предрака и рака шейки матки, определении диагностической эффективности лабораторных методов диагностики и установлении преимуществ ВПЧ-теста в сравнении с цитологическим исследованием на первой ступени скрининга.

Установлена причина заниженного показателя ранней диагностики, и, как следствие, показателя активной выявляемости – недоучет случаев облигатного предрака: карциномы *in situ* и интраэпителиального поражения шейки матки высокой степени. Предложены усовершенствованные варианты формул расчета показателя ранней диагностики.

Проведена научная и практическая оценка диагностической эффективности лабораторных методов для выявления ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки в части сходимости результатов цитологического и гистологического исследований (67,12%); диагностической чувствительности цитологического метода при определении интраэпителиального поражения шейки матки высокой степени (83,78%) и при выявлении любых результатов отличных от нормы (94,34%); диагностической чувствительности ВПЧ-теста при определении не менее 12-и онкогенных типов (99,5%).

Разработана и зарегистрирована ПЦР-методика для выявления, генотипирования и количественного определения 14-и онкогенных типов ВПЧ в различном биологическом материале.

Установлено, что оценка количественных параметров при помощи разработанной методики с введением порога клинической значимости суммарной концентрации ДНК ВПЧ равного 4 lg копий на 10⁵ клеток человека позволит избежать избыточного обследования 47,5% женщин с субклинической инфекцией вирусом папилломы человека.

Разработан и внедрен в практическое использование прототип базы данных для сбора результатов обследования, полученных при применении разработанной молекулярно-биологической методики.

Разработана и апробирована прогностическая модель, учитывающая результаты обследования, полученные с применением разработанной ПЦР-методики, позволяющая прогнозировать индивидуальный риск наличия интраэпителиального поражения высокой степени и РШМ. Диагностические характеристики модели составили: чувствительность 97,62%, специфичность 87,59%, предсказательная ценность положительного результата 15,07%, предсказательная ценность отрицательного результата 99,9%, диагностическая эффективность 87,82%. Высокая прогностическая ценность отрицательного результата модели позволяет использовать разработанный алгоритм для определения пациентов не нуждающихся в расширенном обследовании и снижения показателя гипердиагностики.

Предложены и научно обоснованы мероприятия по совершенствованию эпидемиологического надзора за патологией шейки матки папилломавирусной этиологии на основе молекулярно-биологических методов.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование осуществлялось в соответствии с планом, разработанным для осуществления поставленной цели при последовательном выполнении сформулированных задач исследования. При выполнении диссертационного исследования использовался арсенал методов: эпидемиологического (описательно-оценочный и аналитический приемы), лабораторной диагностики (цитологический, гистологический и молекулярно-биологический) и статистики. Результаты, полученные в ходе проведения диссертационного исследования проанализированы, систематизированы и описаны в главах рукописи, посвященных собственным исследованиям. На основании полученных результатов сформулированы выводы и разработаны практические рекомендации.

Положения, выносимые на защиту

1. Существующая система учета заболеваний шейки матки папилломавирусной этиологии несовершенна. Регистрация случаев происходит по типу соматической патологии, мониторинг вируса папилломы человека не производится, учет выявления стадий облигатного предрака происходит не в полном объеме.
2. Чувствительность скрининга рака шейки матки при использовании цитологического метода находится в пределах 83,78%–94,34%, ВПЧ-теста на основе ПЦР - составляет более 99,5% при условии выявления не менее 12-и онкогенных типов вируса папилломы человека, значимость которых в развитии предрака шейки матки убывает в следующем порядке: 16>33>58>35>45>31>18>52>39>59>56>51>68>66.
3. Разработана и апробирована методика на основе ПЦР в режиме реального времени, позволяющая проводить выявление, генотипирование и определение суммарной и индивидуальной концентрации 14-и типов вируса папилломы человека.
4. Распространенность ВПЧ 14-и типов среди женщин Московского региона составляет 14,87%, (ДИ 95%: 12,86–17,13%), среди женщин без патологии цервикального эпителия – 11,82% (ДИ 95%: 9,98–13,94%), наиболее инфицированы женщины до 25 лет – 20,21% (ДИ 95%: 15,15–26,43%), наиболее распространены типы: 16 (16,98%), 31 (14,47%), 52 (13,21%).
5. Создана и апробирована прогностическая модель на основе результатов, получаемых при применении разработанной методики, характеризующаяся диагностической эффективностью 87,8%, позволяющая с вероятностью 99,9% исключить наличие предрака и рака шейки матки папилломавирусной этиологии у обследуемых женщин.
6. Для совершенствования эпидемиологического надзора за патологией шейки матки папилломавирусной этиологии необходимо внедрение мониторинга за ВПЧ-инфекцией на основе молекулярно-биологических методов.

Личное участие автора в получении результатов

Исследование проведено на базе ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора в составе научной группы разработки новых методов диагностики оппортунистических и папилломавирусных инфекций.

Автором проведен полный набор исследований эпидемиологических, включающих поиск, анализ, расчеты и интерпретацию результатов; молекулярно-биологических, включающих анализ олигонуклеотидных последовательностей, участие в разработке и усовершенствовании методики генотипирования ВПЧ, включая разработку количественного

способа оценки индивидуальных типов вируса, подбор условий амплификации, оформление документов для передачи методики на производство ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, проведение апробации и валидации методики с использованием биологического материала, полученного от пациентов; аналитических, включающих формирование алгоритма интерпретации данных, полученных при применении молекулярно-биологической методики, создание программы расчета для ЭВМ; статистических, включающих математический анализ полученных данных и интерпретацию рассчитанных результатов.

Автором сформирован дизайн исследований и проведена оценка результатов лабораторных тестов для определения диагностической эффективности методов при выявлении ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки в Российской Федерации, изучены особенности распространения вируса папилломы человека среди женщин Московского региона.

Автором разработана концепция, рассчитана и апробирована прогностическая модель для определения вероятности наличия интраэпителиального поражения высокой степени на основании данных, полученных при применении разработанной молекулярно-биологической методики.

Формирование базы данных «Распространенность вируса папилломы человека различного канцерогенного риска среди населения Московского региона», содержащей деперсонифицированные результаты лабораторного обследования пациенток ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора осуществлено совместно с подразделением молекулярных методов диагностики ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора.

Внедрения результатов исследования

Результатами проведенной научной работы явились:

1. Регистрационное удостоверение на набор реагентов, основанный на разработанной методике «Набор реагентов для качественного и количественного определения ДНК ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР) 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 генотипов в биологическом материале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) для диагностики *in vitro* «АмплиСенс ВПЧ ВКР генотип-титр-FL» по ТУ 9398-226-01897593-2016» (№РЗН2017/6533 от 27.03.2019).
2. Регистрационное свидетельство на базу данных «Распространенность вируса папилломы человека различного канцерогенного риска среди населения Московского региона». Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2022621655. 07.07.2022.
3. Регистрационное свидетельство на программу для ЭВМ «Электронный калькулятор АмплиСенс ВПЧ ВКР генотип-титр». Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2024617242.
4. Данные, полученные при выполнении работы используются в лекционном материале сертификационных курсов, проводимых во ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора «ПЦР – диагностика инфекционных заболеваний»; на научно-практических семинарах для специалистов республик Армения, Белоруссия, Казахстан, Киргизия, Таджикистан, Азербайджан; на курсах практических занятий для специалистов из стран-членов АСЕАН.

Степень достоверности и апробация результатов

Для обеспечения достоверности результатов, получаемых при выполнении диссертационной работы, использовался репрезентативный объем выборки, применялись релевантные поставленной цели и задачам методы исследования, достоверность полученных результатов проверялась проведением статистического анализа.

Материалы диссертационного исследования представлены на научно-практических мероприятиях: Онлайн-совещание ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора «Изучение

влияния вируса папилломы человека на развитие онкологической патологии у женщин, живущих с ВИЧ/СПИД в странах-участницах исследования» (29 декабря 2022 г., Москва, Россия); Российская научно-практическая конференция с трансляцией в интернет «Управляемые и другие социально значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика» (7–8 февраля 2023 г., Санкт-Петербург, Россия); 16-й Всероссийский съезд национального альянса дерматовенерологов и косметологов (14–16 марта 2023 г., Москва, Россия); Конгресс с международным участием «Молекулярная диагностика и биобезопасность-2023» (27–28 апреля 2023 г., Москва, Россия); IX Конгресс Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (23-25 мая 2023 г., Санкт-Петербург, Россия); Гомельский международный конгресс «Инфекционные болезни, микробиология и иммунология» (13–14 сентября 2023 г., Гомель, Республика Беларусь); XXIII Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов (19–22 сентября 2023 г., Москва, Россия); Научно-практическая конференция «Современная иммунопрофилактика 2023» (12–13 октября 2023 г., Москва, Россия); III Ежегодная конференция по инфекционным болезням «Покровские чтения» (30–31 октября 2023 г., Москва, Россия); XVI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» с международным участием (25–27 марта 2024 г., Москва, Россия); Конгресс с международным участием «Молекулярная диагностика и биобезопасность – 2024» (16–17 апреля 2024 г., Москва, Россия); Научно-практическая конференция молодых ученых и специалистов ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора «Проблемы эпидемиологии, терапии и лабораторной диагностики инфекционных заболеваний – 2024» (29–30 мая 2024 г., Москва, Россия); Второй Гомельский международный конгресс «Инфекционные болезни, микробиология и иммунология» (12–13 сентября 2024 г., Гомель, Республика Беларусь); Заключительное совещание по проекту «Изучение влияния вируса папилломы человека на развитие онкологической патологии у женщин, живущих с ВИЧ/СПИД в странах-участницах исследования» (18–19 сентября 2024 г., Москва, Россия).

Диссертационная работа представлена и рекомендована к защите на заседании апробационного совета Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Роспотребнадзора от 26 ноября 2024 года, протокол № 91.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.2.2. Эпидемиология. Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследований: пунктам 2, 4, 5 и 6 паспорта специальности 3.2.2. Эпидемиология.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, в том числе 4 статьи в изданиях, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертации.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, восьми глав (обзора литературы; главы, описывающей материалы и методы исследования; 6 глав собственных исследований), заключения, выводов и практических рекомендаций. Объем работы – 179 страниц. Диссертация иллюстрирована 21 таблицами и 42 рисунками. Список литературы содержит 126 источников, в том числе 67 – на русском языке и 59 – на английском языке.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Диссертационная работа проведена на базе отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва в 2022–2024 гг. Исследование выполнено в рамках темы Государственного задания № 141-00094-21-00 «Совершенствование методов эпидемиологического мониторинга за внутриутробными оппортунистическими и папилломавирусной инфекциями с использованием новых комплексных диагностических схем выявления их возбудителей», номер государственного учета НИОКТР АААА-А21-121011990055-2. Диссертационное исследование проведено с использованием комплекса методов: эпидемиологического, лабораторных (молекулярно-биологического, цитологического, гистологического) и статистического в 6 этапов последовательно в соответствии с поставленными задачами (таблица 1).

Сбор биоматериала проводился в соответствии с требованиями о соблюдении этических норм, обработка и анализ данных проводились в деперсонифицированном виде.

Для проведения ретроспективного анализа заболеваемости и смертности от РШМ на территории Российской Федерации за период с 2008 по 2021 гг. проанализированы совокупные данные статистической формы №7 «Сведения о злокачественных новообразованиях» Минздрава России, опубликованные Российским Центром информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии Минздрава России (РЦИТЭО) в составе МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦРЦ» Минздрава России в составе ежегодных сборников «Злокачественные новообразования в России (заболеваемость и смертность)» и «Состояние онкологической помощи населению России» за 2008–2021 гг. Для оценки многолетней динамики количества обследованных женщин города Москвы и Московской области использованы данные о количестве проведенных ко-тестов (цитологическое исследование и ВПЧ-тест методом ПЦР-РВ) в лаборатории ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора за 2013–2021 гг. Для анализа активности проведения вакцинопрофилактики использованы данные Федеральной статистической формы отчетности №5 «Сведения о профилактических прививках» за 2021 г.

Для оценки диагностической эффективности лабораторных методов выявления ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки, разработки и апробации высокотехнологичных методик количественного определения типов ВПЧ, изучения структуры популяции вируса папилломы человека среди женщин Московского региона Российской Федерации и для проектирования прогностической модели для определения риска наличия интраэпителиального поражения шейки матки высокой степени на основании результатов, полученных при применении разработанной ПЦР-методики анализировали данные обследования женщин в медицинских учреждениях города Москвы и Московского региона (более 500 учреждений), направленных для проведения лабораторного исследования во ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора с 2012 по 2022 гг., и охарактеризованные образцы биологического материала от женщин с наличием ВПЧ-ассоциированной интраэпителиальной неоплазии шейки матки различной степени и ее отсутствием из коллекции ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора.

Таблица 1 – Материалы и методы исследования

Задача исследования	Материалы	Количество, анализируемый период	Методы
<p>Оценка существующей системы выявления и регистрации ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки в Российской Федерации</p>	<ul style="list-style-type: none"> - учетная форма №7 «Сведения о злокачественных новообразованиях» Минздрава России - учетная форма № 030 – 6/ГРР «Регистрационная карта больных злокачественными новообразованиями» - ежегодные статистические сборники «Злокачественные новообразования в России (заболеваемость и смертность)» - ежегодные статистические сборники «Состояние онкологической помощи населению России» - Нормативно-правовые акты, регламентирующие организацию статистической отчетности по заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований - Нормативно-правовые акты, регламентирующие порядок оказания медицинской помощи больным злокачественными новообразованиями - федеральная статистическая форма отчетности №5 «Сведения о профилактических прививках» - Результаты лабораторных обследований пациенток ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора 	<p>1 форма</p> <p>1 форма</p> <p>15 сборников, 2008 – 2022гг., 12 сборников 2011 – 2022гг. 8 источников</p> <p>4 источника</p> <p>1 форма 2021г. 2013 – 2022 гг. 264 061 наблюдений</p>	<p>Эпидемиологический (ретроспективное описательно-аналитическое исследование); статистический</p>
<p>Оценка диагностической эффективности лабораторных методов для выявления заболеваний шейки матки папилломавирусной этиологии в Российской Федерации</p>	<p>Результаты лабораторных обследований пациенток ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора</p>	<p>2015 – 2023 гг. 653 наблюдения</p>	<p>Молекулярно-биологический, цитологический гистологический статистический</p>

Продолжение таблицы 1

<p>Разработка и апробация высокотехнологичной методики определения генотипа вируса папилломы человека и его концентрации</p>	<p>количественно охарактеризованные стандартные образцы предприятия, коллекции штаммов, клинических изолятов микроорганизмов, геномная ДНК человека, образцы биологического материала – отделяемое урогенитального тракта (цервикального и вагинального эпителия) женщин</p>	<p>Более 500 экспериментов Более 1000 образцов биологического материала</p>	<p>Молекулярно-биологический</p>
<p>Изучение особенностей распространения вируса папилломы человека среди женщин на территории Московского региона Российской Федерации</p>	<p>Результаты лабораторных обследований пациенток ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, соскобы со слизистой оболочки шейки матки женщин из архива ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора</p>	<p>2017 – 2021 гг. 1068 наблюдений, 2819 образцов</p>	<p>Молекулярно-биологический, цитологический, статистический</p>
<p>Разработка прогностической модели для определения риска наличия интраэпителиального поражения шейки матки высокой степени на основании результатов применения разработанной ПЦР-методики</p>	<p>Коллекция образцов биологического материала ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора</p>	<p>3842 образца</p>	<p>Молекулярно-биологический, цитологический, статистический</p>

Эпидемиологический метод

В работе применены описательно-оценочный и аналитический методические приемы эпидемиологического метода. Для современной эпидемиологической характеристики РШМ в Российской Федерации изучены основные показатели, отражающие состояние и тенденции развития эпидемического процесса: распространенность РШМ, динамика заболеваемости и смертности от РШМ за 2011 – 2021 гг. (интенсивный показатель, абсолютный прирост/снижение, показатель роста/снижения, темп прироста/снижения), особенности возрастной структуры заболевших, а также показатели, характеризующие организационные аспекты оказания онкологической помощи: динамика показателей ранней диагностики и запущенности РШМ, динамика показателей активного выявления РШМ и выявления посмертно. Для анализа параметров, характеризующих качество оказания медицинской помощи, использовали формулы, рекомендованные в методическом пособии «Расчет медико-статистических показателей учреждений и территорий в краткосрочной динамике, применяемых в онкологии», методические рекомендации №97 Департамента Здравоохранения города Москвы.

Лабораторные методы

1. Молекулярно-биологический метод. Разработка методики выявления и количественного определения ДНК 14-и типов ВПЧ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) проводилась во ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. Экстракция нуклеиновых кислот из биологического материала проводилась согласно инструкции к набору реагентов «АмплиСенс ДНК-сорб-Д» производства ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. Амплификация проводилась при помощи специфических олигонуклеотидов, комплементарных ДНК 14-и типов ВПЧ и реагентов для амплификации производства ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. Подтверждение специфической амплификации проводилось путем секвенирования по Сэнгеру продуктов вложенной ПЦР, осуществленной при помощи универсальных праймеров Му 9/11 и Gr 5+/6+. Количественные стандарты – калибраторы изготовлены путем клонирования типоспецифических фрагментов ДНК ВПЧ в вектор pGem-t и последующего определения концентрации полученных препаратов с помощью капельной цифровой ПЦР QX100 droplet digital PCR (ddPCR), производства "Био-Рад Лабораториз, Инк." (Bio-Rad Laboratories, Inc.), США.

2. Цитологический метод. Исследование проводили методом жидкостной цитологии. Взятие соскоба со слизистой оболочки цервикального канала (эктоцервикс и эндоцервикс) проводили с помощью щетки эндоцервикальной «Rovers Cervex-Brush Combi» («Rovers Medical Devices B.V.», Нидерланды) в виалу с транспортной средой для жидкостной цитологии «BDSurePath» («BD Diagnostics», США), с последующим нанесением клеточного содержимого на стекло, окрашиванием микропрепаратов шейки матки по Папаниколау (ПАП-тест) и классификацией результата исследования в соответствии с терминологической системой Бетесда (The Bethesda System – TBS, 2014 г.).

3. Гистологический метод. Гистологическое исследование препаратов, полученных при проведении прицельной кольпоскопически направленной биопсии и петлевой электроэксцизии шейки матки осуществляли по показаниям. Гистологические заключения даны в соответствии с классификацией опухолей женских репродуктивных органов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2019 г., 5-е издание.

Статистическая обработка результатов исследования

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись

в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик - IBM Corporation)

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка существующей системы выявления и регистрации ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки в Российской Федерации

В диссертационном исследовании выявлена волнообразная динамика заболеваемости РШМ: интенсивный показатель за наблюдаемые годы возрастал в 2011–2018 гг. с 19,30 до 22,57⁰/₀₀₀₀ ($p < 0,001$), затем снижался в 2019–2021 гг. с 22,25 до 19,67⁰/₀₀₀₀ ($p < 0,001$) (рисунок 1). Темп прироста заболеваемости увеличивался в 2011–2015 гг. с 0,00% до 3,40% ($p < 0,001$), затем замедлился с 2,82% до 1,07% ($p < 0,0001$) в 2016–2018 гг. и снизился до -0,41% ($p < 0,001$) к 2021 г. (рисунок 2).

Динамика заболеваемости в возрастной группе 20–29 лет имела слабую тенденцию к снижению и, ввиду низкого удельного веса случаев (не более 3,5%, ДИ95%: 3,22%–3,76%) в структуре РШМ, не вносила существенный вклад в динамику общей заболеваемости (рисунок 3).

Среди женщин возраста 30–49 лет наблюдалась тенденция к замедлению с 2016 г. и, затем, снижению заболеваемости начиная с 2019 г., что предшествовало периоду распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на территории РФ: 34,52–34,83⁰/₀₀₀₀ ($p = 0,58$) в 2016–2018 гг., 34,83–33,75⁰/₀₀₀₀, ($p = 0,049$) в 2018–2019 гг. и далее 33,75–29,93⁰/₀₀₀₀, $p < 0,0001$ в 2019–2021 гг. (рисунок 3).

Динамика интенсивного показателя заболеваемости среди женщин 50 лет и старше имела достаточно резкий спад в 2020 г.: 29,52–26,0⁰/₀₀₀₀ ($p < 0,001$), что, вероятнее всего, связано с пандемией COVID-19 (рисунок 3).

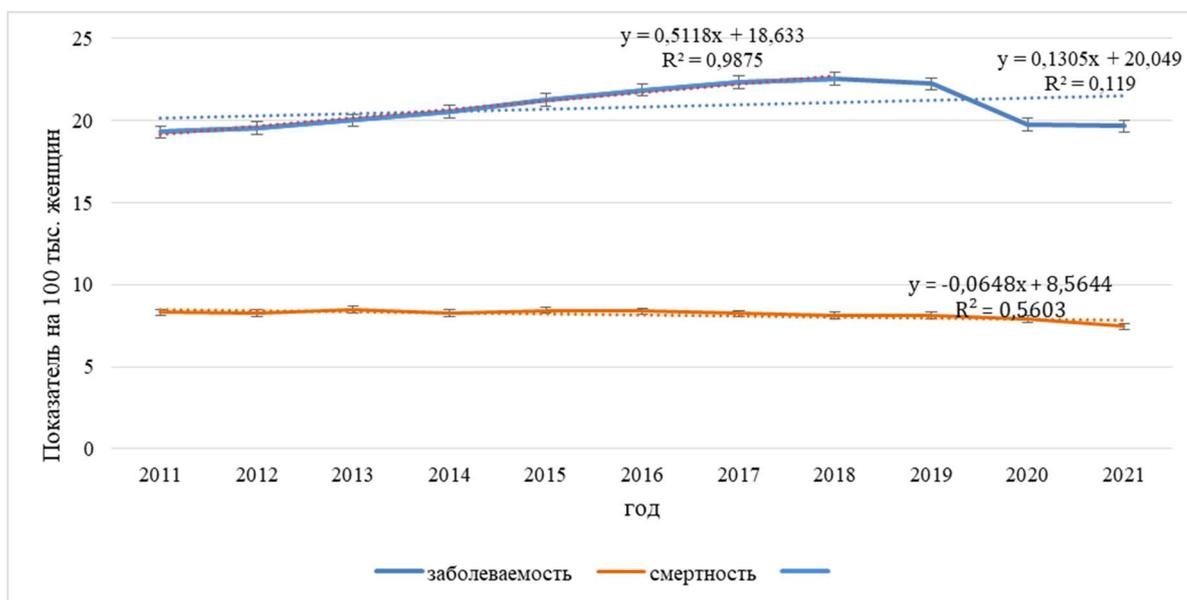


Рисунок 1 – Динамика интенсивных показателей заболеваемости и смертности от РШМ в России за 2011–2021 гг.



Рисунок 2 – Показатели абсолютного прироста и темпа прироста заболеваемости РШМ за 2011-2021 гг.

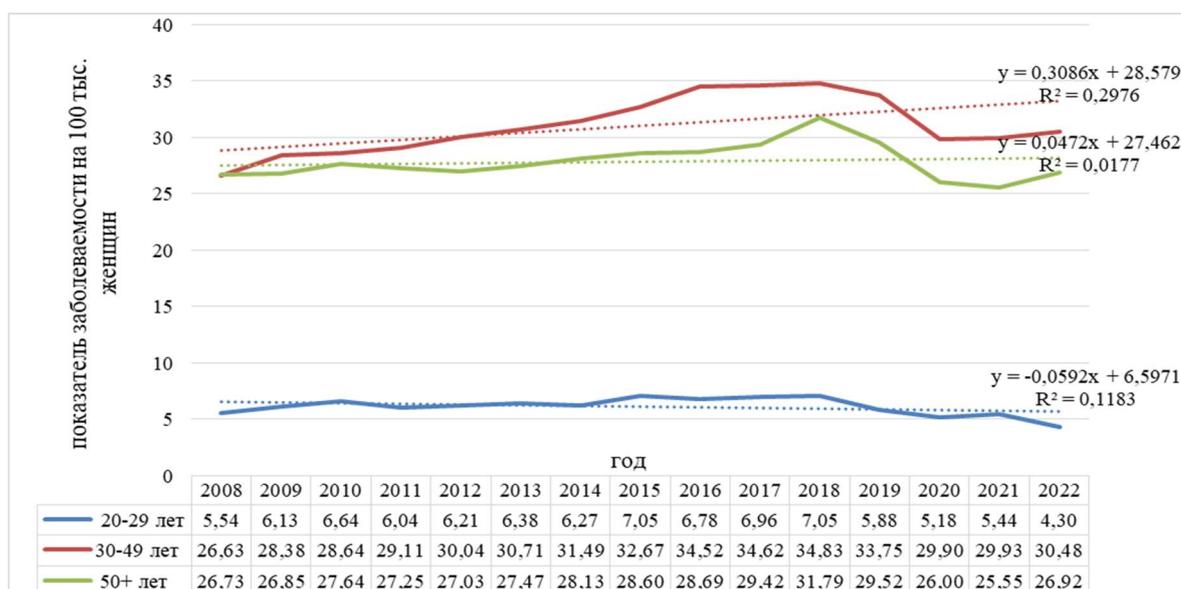


Рисунок 3 – Тенденции динамики заболеваемости РШМ женщин в возрастных группах 20-29 лет, 30-49 лет и 50 лет и старше в РФ

Доля активно выявленных случаев РШМ увеличилась в 2011–2021 гг. с 29,8% до 34,7% ($p < 0,001$), интенсивность ранней диагностики возросла за счет увеличения доли впервые выявленных ранних форм РШМ и карциномы *in situ* с 68,73% до 73,73% ($p < 0,001$), а также произошло увеличение доли карцином *in situ* по сравнению с РШМ I+II стадий с 25,8% до 34,7% ($p < 0,001$) (рисунок 4).

Также в 2011–2021 гг. наблюдалось снижение доли запущенных стадий РШМ с 35,9% до 34,1% ($p = 0,008$), индекса одногодичной летальности с 17,4% до 11,9% ($p < 0,001$). Совокупные данные указывают на возрастание эффективности своевременного выявления предрака, отражающегося в снижении темпа роста и прироста заболеваемости РШМ, снижении интенсивного показателя заболеваемости. Наиболее резкая динамика снижения интенсивного показателя заболеваемости в 2020 г., вероятно, связана с пандемией новой коронавирусной инфекции COVID-19.

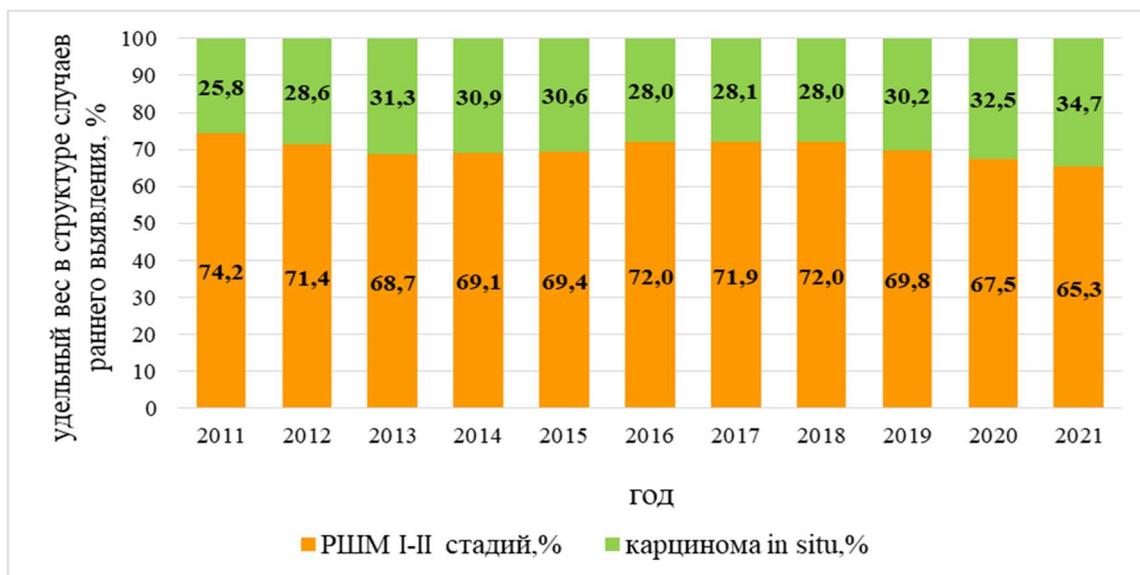


Рисунок 4 – Динамика изменения структуры случаев раннего выявления, включающих РШМ I-II ст. и карциномы in situ в 2011–2021 гг. в РФ

Анализ системы Федерального статистического учета и регистрации ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки показал направленность на мониторинг за злокачественным новообразованием (РШМ) и, частично, за преинвазивной стадией РШМ (карцинома in situ). Стадии дисплазии шейки матки не подлежат учету, информированию онкологических учреждений. Мониторинг заболевания по Федеральной статистической форме №7 проводится без учета вирусной этиологии, не производится сбор данных о распространенности ВПЧ и структуре популяции вируса. В связи с этим, для осуществления мер борьбы с РШМ и оценки их эффективности, собираемые данные недостаточны, оценка возможна, в основном, с учетом косвенных показателей.

Оценка диагностической эффективности лабораторных методов для выявления ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки в Российской Федерации

В диссертационном исследовании проведена оценка сходимости результатов цитологического и гистологического исследования, составившая 67,12%. Наибольшее количество дискордантов относится к расхождению анализируемых результатов типа HSIL, ASC-H/LSIL (цитологическое исследование/гистологическое исследование). Диагностическая чувствительность цитологического метода при определении интраэпителиального поражения высокой степени (HSIL) составляет 83,78% и при выявлении любых результатов отличных от нормы достигает 94,34%. Установлено, что увеличение диагностической чувствительности выявления HSIL до 99,5% возможно за счет использования ВПЧ-теста, включающего определение не менее 12-и онкогенных типов вируса (16, 33, 58, 35, 45, 31, 18, 52, 39, 59, 56, 51). Структура популяции ВПЧ онкогенных типов варьирует в зависимости от степени неоплазии. При HSIL чаще встречаются 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 (рисунок 5).

Установлено, что дифференциация отдельных типов ВПЧ дает представление о вероятности наличия HSIL с наибольшей предсказательной ценностью (PPV) для ВПЧ 16 и 33 типов при общей тенденции снижения вклада ВПЧ онкогенных типов в соответствии с их принадлежностью к филогенетическим группам: $\alpha 9 > \alpha 7 > \alpha 5 / \alpha 6$. Индивидуальная иерархическая PPV отдельных типов ВПЧ для прогноза наличия HSIL убывает в следующем порядке: 16 > 33 > 58 > 35 > 45 > 31 > 18 > 52 > 39 > 59 > 56 > 51 > 68 > 66.

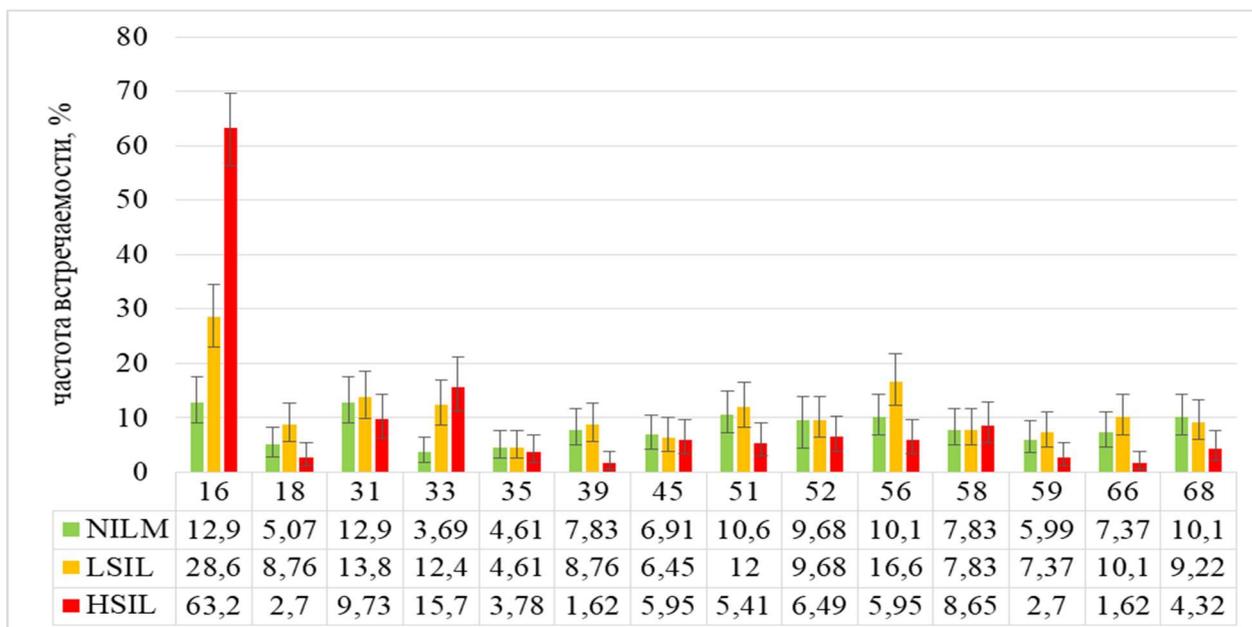


Рисунок 5 – Частота встречаемости четырнадцати онкогенных типов среди ВПЧ-инфицированных женщин при патологии эпителия шейки матки различной степени и ее отсутствии

Таким образом, при проведении скрининга в России необходимо отдельно определять наличие ВПЧ 16 и 33 типов ввиду их особенной значимости при HSIL, а также ВПЧ 18 типа ввиду его распространенности в карциномах. Выявление трех основных типов обеспечит кумулятивную чувствительность – 77%. При выявлении 12 – 14-и типов ВПЧ чувствительность диагностического инструмента составляет более 99%. Для повышения диагностической специфичности ВПЧ-теста также следует рассматривать дополнительные возможности ПЦР-исследования, в частности, определение концентрации вируса.

Разработка и апробация высокотехнологичной методики количественного определения четырнадцати типов вируса папилломы человека

Разработана и валидирована методика для выявления, генотипирования и оценки индивидуальной и суммарной концентрации 14-и типов ВПЧ методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Разработанная методика позволяет обнаруживать ВПЧ в широком спектре биологических материалов, а также проводить оценку качества взятия биологического материала путем расчета количества клеток человека в анализируемом образце. Методика обладает высокими аналитическими характеристиками, позволяя определять не менее 1000 копий ДНК ВПЧ в мл анализируемого образца и точностью в диапазоне от 3×10^3 – 1×10^8 копий/мл. Методика зарегистрирована в установленном порядке и разрешена к применению на территории Российской Федерации. Для расчета и интерпретации данных разработана программа для ЭВМ, получено свидетельство о государственной регистрации программы.

Изучение особенностей распространения вируса папилломы человека среди женщин Московского региона с использованием разработанной методики

С применением разработанной методики проведено изучение особенностей распространения вируса папилломы человека среди женщин Московского региона. Распространенность составила 14,87% (ДИ 95%: 12,86–17,13%). Выявлено, что частота

обнаружения онкогенных ВПЧ варьирует в зависимости от возраста и достигает максимальных значений равных 25,58% (ДИ 95%: 21,26–30,44%) у лиц в возрасте 20–29 лет, далее снижается обратно пропорционально возрасту у женщин до 40 лет. У женщин старше 40 лет частота встречаемости сохраняется на уровне 7%. При этом, 78% ВПЧ-инфицированных женщин имеют 1 тип вируса, в 22% наблюдается сочетанное инфицирование 2-мя – 5-ю типами ВПЧ. Наиболее часто встречаются ВПЧ 16 (16,98%, ДИ 95%: 11,94–23,58%), 31 (14,47%, ДИ 95%: 9,84–20,78%) и 52 (13,21%, ДИ 95%: 8,81–19,35%) типов, наиболее редко – 33, 35 и 59 типов (по 5,03% каждый, ДИ 95%: 2,57–9,61%).

Базовый уровень распространенности ВПЧ 14-и онкогенных типов, определенный среди женщин без интраэпителиальной патологии шейки матки, составил 11,82% (ДИ 95%: 9,98–13,94%). Наиболее часто выявляли ВПЧ 52 (14,05%), 16 и 31 (по 13,22%) типов (рисунок 6). Наиболее инфицированы женщины до 25 лет – 20,21% (ДИ 95%: 15,15–26,43%).

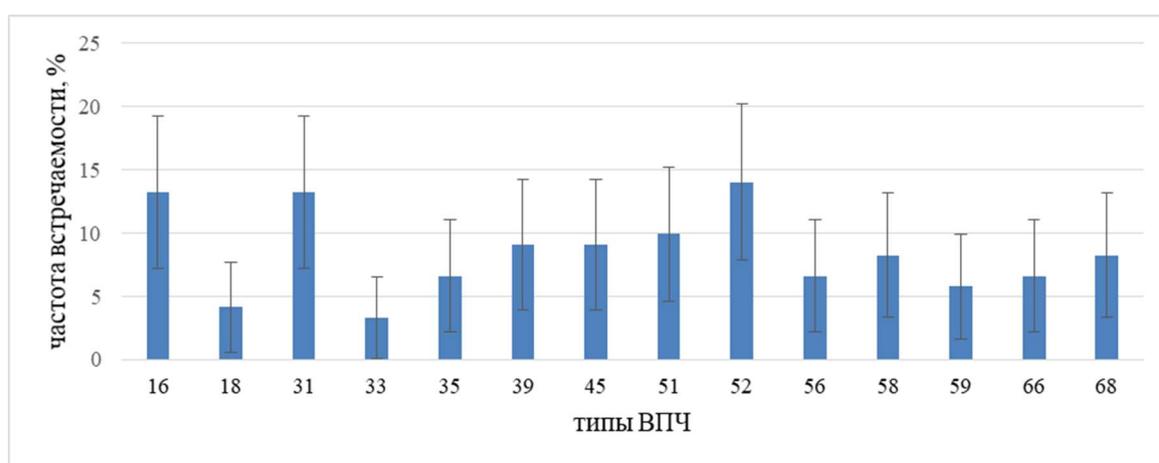


Рисунок 6 – Структура популяции ВПЧ 14-и онкогенных типов среди женщин Московского региона при отсутствии интраэпителиальной неоплазии цервикального эпителия

Одной из особенностей ВПЧ-теста в первичном скрининге является его высокая чувствительность, позволяющая выявлять все случаи инфицирования, включая те, которые не нуждаются в лечении. Установление адекватного порога клинической значимости количества ДНК ВПЧ при проведении ВПЧ-тестирования современными высокотехнологичными методиками, и канцерогенного потенциала отдельных типов ВПЧ является важнейшей задачей, требующей углубленного исследования.

Разработка прогностической модели для определения риска наличия интраэпителиального поражения шейки матки высокой степени на основании результатов применения разработанной лабораторной методики

Проведенная при помощи разработанной лабораторной методики оценка уровня вирусной нагрузки показала наличие зависимости концентрации ДНК ВПЧ 16, 33 и 58 типов, а также суммарной концентрации ДНК ВПЧ 14-и типов от степени тяжести интраэпителиального поражения шейки матки. Однако, точность прогноза на основании каждого из этих параметров индивидуально ограничена, ввиду недостаточной специфичности, что потребовало разработки модели, учитывающей несколько количественных параметров одновременно.

Разработана многофакторная прогностическая модель для определения риска наличия предрака шейки матки методом бинарной логистической регрессии. Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значений регрессионных

коэффициентов, предикторы: возраст, суммарная концентрация ДНК ВПЧ и концентрации ДНК ВПЧ 16, 33 и 58 типов имеют прямую связь с вероятностью выявления предрака, а концентрация ДНК ВПЧ 66 типа – обратную. Пороговое значение логистической функции P составило 12%. При значениях $P \geq 12\%$ определялся высокий риск выявления предрака шейки матки, при значениях $P < 12\%$ – низкий.

По результатам, полученным в диссертационном исследовании разработан алгоритм прогнозирования наличия интраэпителиального поражения шейки матки высокой степени на основе данных количественной ПЦР-РВ с расширенным генотипированием ВПЧ для применения при проведении скрининга РШМ. При выявлении онкогенных ВПЧ и расчетном значении риска наличия HSIL 12% и более и/или выявлении ВПЧ 18 типа необходимо расширенное обследование пациенток. При выявлении онкогенных ВПЧ и расчетном значении риска наличия HSIL менее 12% рекомендовано повторное обследование через 1 год. Применение предложенного алгоритма апробировано на данных обследования 3842 женщин, обратившихся в ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. В результате апробации получены высокие диагностические характеристики разработанного алгоритма, в том числе диагностическая чувствительность 97,62%, специфичность – 87,59%, прогностическая ценность положительного результата – 15,07%, прогностическая ценность отрицательного результата – 99,9%, диагностическая эффективность – 87,82%. Учитывая высокую предсказательную ценность отрицательного результата (99,9%) применение данного алгоритма перспективно для ранжирования результатов скрининга с целью определения группы женщин, не нуждающихся в расширенном обследовании.

Разработка мер по совершенствованию системы эпидемиологического надзора за ВПЧ-ассоциированными патологиями шейки матки на основе применения молекулярно-биологических методов

Проведенный в диссертационной работе анализ состояния эпидемиологического надзора за заболеваниями шейки матки папилломавирусной этиологии позволил выявить недостатки и разработать меры по его совершенствованию в части учета предрака шейки матки и получения, сбора и анализа данных о ВПЧ инфекции (рисунок 7).

		Цель усовершенствования	Разработанные меры
Эпидемиологический надзор	Информационная подсистема	<ul style="list-style-type: none"> Расширение сведений, подлежащих учету и регистрации: сбор данных о предраке, ВПЧ инфекции Консолидация анамнестических данных и результатов лабораторного обследования 	<ul style="list-style-type: none"> Дополнения к: <i>Форма N 090/У, Форма N 027-1/У, РК №030 – 6/ГРР, Форма N7</i> Прототип базы данных: <i>«Распространенность вируса папилломы человека различного канцерогенного риска среди населения Московского региона»</i>
	Диагностическая подсистема	<ul style="list-style-type: none"> Данные для эпидемиологического анализа Совершенствование оценки эффективности ранней диагностики 	<ul style="list-style-type: none"> оценка распространенности, структуры популяции ВПЧ, значение отдельных типов в норме и при патологии Усовершенствованные варианты формулы ранней диагностики
	Управленческая подсистема	<ul style="list-style-type: none"> Интенсификация и повышение эффективности вторичной профилактики Планирование вакцинопрофилактики 	<ul style="list-style-type: none"> Внедрение расширенного ВПЧ-теста на 1м этапе скрининга совместно с алгоритмом прогнозирования предрака и РШМ Новые данные о ВПЧ, собираемые в информационной и анализируемые в диагностической подсистемах

Рисунок 7 – Меры, направленные на совершенствование эпидемиологического надзора за патологией шейки матки папилломавирусной этиологии

Осуществление мониторинга ВПЧ-инфекции при помощи молекулярно-биологических методов значительно расширит объем данных, собираемые в рамках информационной подсистемы эпидемиологического надзора. Данные, получаемые при применении разработанной в диссертационной работе методики с определением и количественной оценкой 14-и типов онкогенных ВПЧ, полностью соответствуют объему требуемой для анализа информации. Для сбора данных разработан и внедрен в практику ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора прототип базы данных «Распространенность вируса папилломы человека различного канцерогенного риска среди населения Московского региона» (ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, свидетельство о государственной регистрации № 2022621655). Для учета и регистрации информации о типах ВПЧ, ассоциированных с предраком и РШМ разработаны дополнения к сигнальным формам и формам статистического наблюдения. Полнота собираемых данных с информацией о случаях предрака и результатах ВПЧ-теста, а также применение предложенной в диссертационной работе усовершенствованной формулы ранней диагностики РШМ позволит в рамках диагностической подсистемы эпидемиологического надзора осуществлять полный анализ причин динамических изменений заболеваемости. В свою очередь, в рамках управленческой подсистемы эпидемиологического надзора необходимо осуществлять контроль и корректировку профилактических мероприятий, основанных на результатах эпидемиологического диагноза. В том числе, необходима организация масштабного активного скрининга, внедрение расширенного ВПЧ-теста и осуществление мониторинга за ВПЧ-инфекцией. В диссертационной работе обосновано усовершенствование скрининга путем внедрения первичного расширенного ВПЧ-теста и расчета на основании результатов его применения индивидуального риска наличия предрака и РШМ для назначения углубленного обследования. Внедрение предложенных мер по совершенствованию эпидемиологического надзора за ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки позволит интенсифицировать борьбу с раком шейки матки в Российской Федерации.

ВЫВОДЫ

1. Динамика заболеваемости раком шейки матки за наблюдаемые годы характеризовалась волнообразным течением, с ростом показателей ($19,30-22,57^{0/0000}$, $p<0,001$) в 2011–2018 гг. и снижением ($22,25-19,67^{0/0000}$, $p<0,001$) в 2019–2021 гг. Среди возрастных групп динамика заболеваемости разнонаправленна. В возрастной группе женского населения 30–49 лет отмечена тенденция к снижению, начиная с 2019 г. ($34,83^{0/0000}$ – 2018 г., $29,93^{0/0000}$ – 2021 гг.). За период 2011–2021 гг. увеличилась доля активно выявленных случаев рака шейки матки на 4,9% ($p<0,001$), возросла интенсивность ранней диагностики: увеличилась доля впервые выявленных ранних форм рака шейки матки и карциномы *in situ* на 5% ($p<0,001$), увеличилась доля карцином *in situ* в сравнении с раком шейки матки I+II стадий на 8,9% ($p<0,001$), снизился индекс одногодичной летальности на 5,5% ($p<0,001$).
2. Система учета и регистрации ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки преимущественно направлена на мониторинг злокачественных новообразований и недостаточно отражает уровень заболеваемости предраком шейки матки. В системе эпидемиологического надзора полностью отсутствует мониторинг за возбудителем предрака и рака шейки матки – вирусом папилломы человека.

3. Сходимость результатов цитологического и гистологического исследования составляет 67,12%, диагностическая чувствительность цитологического исследования на уровне 83,78%, чувствительность выявления любых результатов отличных от нормы в пределах 94,34%. Чувствительность ВПЧ-теста достигает 99,5% (при определении не менее 12 онкогенных типов ВПЧ). Случаи интраэпителиальной неоплазии шейки матки высокой степени 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: $\alpha 9 > \alpha 7 > \alpha 5 / \alpha 6$. Значимость выявления отдельных типов ВПЧ для прогнозирования наличия интраэпителиальной неоплазии шейки матки высокой степени убывает в следующем порядке: 16 > 33 > 58 > 35 > 45 > 31 > 18 > 52 > 39 > 59 > 56 > 51 > 68 > 66.

4. Разработана методика для качественного и количественного определения ВПЧ 14-и типов (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68), позволяющая выявлять ДНК ВПЧ не менее 1000 копий/мл, с линейным диапазоном измерения $3 \times 10^3 - 1 \times 10^8$ копий/мл.

5. Установленная при применении разработанной методики распространенность ВПЧ онкогенных типов среди женщин, проживающих в Московском регионе составила 14,87% (ДИ 95%: 12,86–17,13%) с наибольшей частотой встречаемости 16 (16,98%), 31 (14,47%), 52 (13,21%) типов. Базовая распространенность ВПЧ среди женщин без патологии цервикального эпителия составила 11,82% (ДИ 95%: 9,98–13,94%). Наиболее инфицированы женщины до 25 лет - 20,21% (ДИ 95%: 15,15–26,43%).

6. Разработана и апробирована прогностическая модель, позволяющая определять риск наличия интраэпителиального поражения шейки матки высокой степени с применением результатов разработанной методики на основе ПЦР-РВ. Разработанная модель статистически значима ($p < 0,001$), обладает диагностической чувствительностью 97,6%, специфичностью - 87,6%, прогностической ценностью положительного результата - 15,1%, прогностической ценностью отрицательного результата - 99,9%, диагностической эффективностью - 87,82%.

Внедрение разработанной методики на основе ПЦР-РВ для выявления, генотипирования и оценки вирусной нагрузки ВПЧ и модели прогнозирования риска наличия интраэпителиального поражения шейки матки высокой степени позволит оптимизировать программы скрининга рака шейки матки, основанные на применении ВПЧ-теста как единственной методики обследования на первом этапе.

7. Научно обоснованы направления совершенствования подсистем эпидемиологического надзора за патологиями шейки матки папилломавирусной этиологии в части проведения сбора, обработки, учета и анализа данных для осуществления контроля за качеством проводимых профилактических мероприятий и своевременной их корректировки.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для совершенствования эпидемиологического надзора за ВПЧ-ассоциированными заболеваниями рекомендуется:

1) Осуществлять мониторинг за предраком шейки матки: внести дополнения в формы №090/У, №027-1/У, №030 – 6/ГРР, №7; усовершенствовать расчет показателя ранней диагностики путем применения дополненной формулы с целью получения объективных данных об эффективности проводимых мероприятий

2) Внедрить мониторинг за ВПЧ-инфекцией: проводить обязательное тестирование на ВПЧ-инфекцию на первом этапе скрининга с использованием методики на основе ПЦР-РВ с возможностью генотипирования и количественного определения 14-и типов вируса папилломы человека (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68); обеспечить в практику здравоохранения использование электронной базы данных для консолидации информации о

ВПЧ-инфекции в Российской Федерации; организовать в работу медицинских учреждений оптимизированные формы по учету и регистрации ВПЧ-инфекции у пациенток с предраком и раком шейки матки

3) Проводить планирование и контроль эффективности вакцинопрофилактики с использованием результатов молекулярно-генетического мониторинга ВПЧ-инфекции.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

- 1) Мониторинг за ВПЧ-инфекцией среди всех женщин, включая условно здоровых
- 2) Изучение особенностей распространения ВПЧ-инфекции среди мужчин
- 3) Изучение генетического разнообразия и частоты встречаемости ВПЧ среди уязвимых групп населения
- 4) Оценка целесообразности снижения рекомендуемого возраста начала проведения ВПЧ-тестирования с 30 до 25 лет

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Попова, А. А. Необходимость проведения вакцинопрофилактики против папилломавирусной инфекции у представителей уязвимых групп / А. А. Попова, И. В. Юнакова, **О. Б. Кулешова** [и др.] / Управляемые и другие социально значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика: Материалы Российской научно-практической конференции с трансляцией в интернет, Санкт-Петербург, 7–8 февраля 2023 г. // Журнал инфектологии – 2023. – Т. 15, № 1(S1) – С. 130-131. – ISSN 2072-6732.
2. **Кулешова, О. Б.** Распространенность ВПЧ ВКР среди женщин по данным диспансеризации 2017 – 2021 гг. одного учреждения Московского региона / О. Б. Кулешова, Э. А. Домонова, Т.Н. Романюк [и др.] // Молекулярная диагностика и биобезопасность – 2023: сборник материалов, Москва, 27–28 апреля 2023 г.) / под ред. академика РАН В. Г. Акимкина – Москва: Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека – 2023. – С. 96-97. – doi <https://doi.org/10.36233/978-5-6045286-5-6>. – ISBN 978-5-6048873-5-6.
3. Попова, А. А. Необходимость проведения вакцинации против вируса папилломы человека у лиц из групп риска в Воронежской области / А. А. Попова, И. В. Юнакова, **О. Б. Кулешова** [и др.] / IX Конгресс Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням: сборник материалов – СПб., 2023 // Журнал инфектологии – 2023. – Т. 15, № 2(S2). – С. 104. – ISSN 2072-6732.
4. **Кулешова, О. Б.** Практические аспекты реализации скрининга на выявление злокачественных новообразований шейки матки при проведении диспансеризации определенных групп взрослого населения / О. Б. Кулешова, Э. А. Домонова, Т. Н. Романюк [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика – 2023. – Т. 22, № 4. – С. 75-85. – doi [10.31631/2073-3046-2023-22-4-75-85](https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-75-85).
5. **Кулешова, О.Б.** Оценка эффективности применения ВПЧ-тестирования в рамках диспансерного обследования женщин одного учреждения / О. Б. Кулешова, Э. А. Домонова, Т. Н. Романюк [и др.] / Гомельский международный конгресс «Инфекционные болезни, микробиология и иммунология»: материалы международного конгресса. – Гомель, 2023 // Журнал инфектологии – 2023. – Т. 15, № 3(S1). – С. 89-90. – ISSN 2072-6732.
6. Надысева, Т. В. Сравнение эффективности различных способов самостоятельного взятия отделяемого слизистой оболочки влагалища для проведения ВПЧ-теста / Т. В. Надысева, **О. Б. Кулешова**, Э. А. Домонова [и др.] // Материалы научно-практических конференций в

- рамках IX Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2023): Сборник тезисов. – М.: Издательство «У Никитских ворот», 2023. – С. 207. – ISBN 978-5-00170-923-7.
7. **Кулешова, О. Б.** Изучение базового уровня распространенности вируса папилломы человека онкогенных типов среди женщин Московского региона / О. Б. Кулешова, Э. А. Домонова, Т. Н. Романюк [и др.] // Сборник тезисов III Ежегодной конференции по инфекционным болезням «Покровские чтения», 30–31 октября 2023 года, Москва. – Москва: Медицинское Маркетинговое Агентство, 2023. – С. 38. – ISBN 978-5-6048391-1-9.
 8. **Кулешова О. Б.** Сопоставление результатов цитологического и гистологического исследований в диагностике цервикальных интраэпителиальных неоплазий / О. Б. Кулешова, Э. А. Домонова, Т. Н. Романюк [и др.] // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: Сборник трудов XVI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского, Москва, 25–27 марта 2024 г. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью «Медицинское Маркетинговое Агентство», 2024. – С.112. – ISBN 978-5-6048391-2-6.
 9. **Кулешова, О. Б.** Структура популяции вируса папилломы человека при плоскоклеточных интраэпителиальных поражениях шейки матки высокой степени / О. Б. Кулешова, Э. А. Домонова, Г. Н. Минкина // Молекулярная диагностика и биобезопасность-2024: сборник тезисов Конгресса с международным участием (Москва, 16–17 апреля 2024 г.) / под ред. академика РАН В.Г. Акимкина – М.: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2024. – С.86-87. – DOI 10.36233/978-5-6048873-9-4. – ISBN 978-5-6048873-9-4.
 10. **Кулешова, О. Б.** Направления совершенствования лабораторного компонента вторичной профилактики рака шейки матки / О. Б. Кулешова, Э. А. Домонова, Г. Н. Минкина [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика – 2024. – Т. 23, № 4. – С. 44-54. – doi <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-4-44-54>.
 11. **Кулешова, О. Б.** Роль определения различных типов вируса папилломы человека в диагностике цервикальной интраэпителиальной неоплазии тяжелой степени / О. Б. Кулешова, Э. А. Домонова, А. Н. Герасимов [и др.] // Проблемы эпидемиологии, терапии и лабораторной диагностики инфекционных заболеваний – 2024: сборник тезисов Научно-практической конференции молодых учёных и специалистов ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (Москва, 29–30 мая 2024 года) / под ред. академика РАН В. Г. Акимкина. М.: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2024. – С. 44-45. – DOI <https://doi.org/10.36233/978-5-6052191-0-1>. – ISBN 978-5-6052191-0-1.
 12. **Кулешова, О. Б.** Современная эпидемиологическая характеристика рака шейки матки в Российской Федерации / О. Б. Кулешова, Э. А. Домонова, В. Г. Акимкин. / Второй Гомельский международный конгресс «Инфекционные болезни, микробиология и иммунология» / Материалы международного конгресса. – Гомель, 2024 // Журнал инфектологии – 2024. – Т. 16, № 3 (S1). – С. 96-97. – ISSN 2072-6732.
 13. **Попова, А. А.** Частота выявления ВПЧ в различных анатомических локусах у женщин с различным ВИЧ статусом в ХМАО-Югра / А. А. Попова, Э.А. Домонова, Д.Р. Прилепская, Т. Н. Романюк, Г. В. Лешкина, О. Ю. Сильвейстрова, Т. В. Надысева, **О. Б. Кулешова** [и др.] / Научно-практическая конференция «Инфекционные болезни: мультидисциплинарный взгляд». – СПб., 2024 // Журнал инфектологии – 2024. – Т. 16, № 2 (S1). – С. 277-278. – ISSN 2072-6732.
 14. **Попова, А. А.** Частота выявления вируса папилломы человека у женщин с различным ВИЧ-статусом в Кыргызской республике. / А. А. Попова, Э. А. Домонова, Д. Р. Прилепская, М. М. Тойтукова, А. А. Бекоблотов, Ж. Б. Жаанбаева, А. Ш. Карагулова, Э. Б. Нарматова, Т. Н. Романюк, Г. В. Лешкина, О. Ю. Сильвейстрова, Т. В. Надысева, **О. Б. Кулешова** [и др.] / X Юбилейный конгресс Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням / Материалы

конгресса. – СПб., 2024 // Журнал инфектологии – 2024. – Т.16, № 2 (S2). – С. 92. – ISSN 2072-6732.

15. Попова, А.А. Частота выявления вируса папилломы человека у женщин с различным ВИЧ-статусом в Республике Беларусь / А. А. Попова, Э. А. Домонова, Д. Р. Прилепская, Е. Л. Гасич, О. П. Логинова, И. В. Романюк, С. В. Сергиенко, Т. Н. Романюк, Г. В. Лешкина, О. Ю. Сильвейстрова, Т. В. Надысева, **О. Б. Кулешова** [и др.] / Второй Гомельский международный конгресс «Инфекционные болезни, микробиология и иммунология»/ Материалы международного конгресса. – Гомель, 2024 // Журнал инфектологии – 2024. Т. 16, № 3 (S1). – С. 145. – ISSN 2072-6732.
16. Кулешова, О. Б. Эпидемиологическая характеристика рака шейки матки в Российской Федерации / **О. Б. Кулешова**, Э. А. Домонова, В. Г. Акимкин // *Acta biomedica scientifica* – 2024. Т. 9, № 5 – С. 22-33. – doi 10.29413/ABS.2024-9.5.3. – ISSN 2541-9420.
17. Кулешова, О. Б. Оптимизация скрининга рака шейки матки на основе результатов расширенного ВПЧ-теста / **О. Б. Кулешова**, В. Г. Акимкин, Э. А. Домонова, А. Н. Герасимов // *Медицинский алфавит* – 2024. – № 31. – С. 14–19. – doi <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-31-14-19>. – ISSN 2078-5631.

Список сокращений

ВПЧ	вирус папилломы человека
РШМ	рак шейки матки
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
PPV	<i>англ.</i> Positive predictive value
ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора	Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
ЭВМ	электронно-вычислительные машины
ПЦР-РВ	полимеразная цепная реакция в режиме реального времени
ВКР	высокий канцерогенный риск
ASC - Н	<i>англ.</i> atypical squamous cells can not exclude HSIL - атипические клетки плоского эпителия, нельзя исключить тяжелое поражение
LSIL	<i>англ.</i> low-grade squamous intraepithelial lesions – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени
HSIL	<i>англ.</i> high-grade squamous intraepithelial lesions – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени