

УДК 618.146:616-006.52-07

**ОБЗОР НАУЧНОЙ СТАТЬИ JOURNAL OF LOWER GENITAL TRACT DISEASE (АПРЕЛЬ 2025): APPLYING RESULTS OF EXTENDED GENOTYPING TO MANAGEMENT OF POSITIVE CERVICOVAGINAL HUMAN PAPILLOMAVIRUS TEST RESULTS: ENDURING GUIDELINES – ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: АКТУАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И ОБСУЖДЕНИЕ. ПРИМЕНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ РАСШИРЕННОГО ГЕНОТИПИРОВАНИЯ ДЛЯ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ЦЕРВИКОВАГИНАЛЬНОГО ТЕСТА НА ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА**

Мальцева Ольга Дмитриевна  
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,  
Краснодар, Россия

Кокорева Галина Алексеевна  
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,  
Краснодар, Россия

Проанализированы данные крупной когорты для оптимизации тактики ведения пациентов с учетом различной онкогенности типов вируса папилломы человека. Комитетом по разработке рекомендаций относительно скрининга и лечения рака шейки матки предложено использование расширенных результатов генотипирования в программах профилактики онкопатологии женской репродуктивной системы.

Рекомендована кольпоскопия после положительных результатов тестов на вирус папилломы человека типов 16 и 18. Пациенткам с положительными значениями анализа на ВПЧ 45, 33/58, 31, 52, 35/39/68 или 51, но отрицательными на 16 или 18 назначают цитологическое исследование или двойное окрашивание. При первичном скрининге с положительными результатами на ВПЧ типов 56/59/66 и отсутствием других канцерогенных типов выполняют повторное тестирование на ВПЧ через год. При проведении скрининга с использованием комбинированного тестирования, получении положительного результата на ВПЧ типов 56/59/66 и отсутствии других канцерогенных типов рекомендованы повторное обследование через год при отсутствии внутриэпителиальных поражений или злокачественных новообразований, ASC-US/LSIL, а также кольпоскопия при наличии ASC-H, атипичных железистых клеток, плоскоклеточных внутриэпителиальных поражений высокой степени или карциномы. Расширенное генотипирование вируса папилломы человека при положительном результате теста способствует выбору эффективной тактики лечения.

Ключевые слова: ЦЕРВИКАЛЬНАЯ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ НЕОПЛАЗИЯ, ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА, РАК ШЕЙКИ МАТКИ, РЕКОМЕНДАЦИИ, РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА

UDC 618.146:616-006.52-07

**REVIEW OF THE ARTICLE JOURNAL OF LOWER GENITAL TRACT DISEASE (APRIL 2025): APPLYING RESULTS OF EXTENDED GENOTYPING TO MANAGEMENT OF POSITIVE CERVICOVAGINAL HUMAN PAPILLOMAVIRUS TEST RESULTS: ENDURING GUIDELINES – HPT-ASSOCIATED DISEASES: ACTUAL RECOMMENDATIONS AND DISCUSSING. USING THE RESULTS OF DILATED GENOTYPING FOR MANAGING OF PATIENTS WITH POSITIVE INDICES OF CERVICAL-VAGINAL HUMAN PAPILLOMAVIRUS TEST**

Maltseva Olga Dmitrievna  
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,  
Krasnodar, Russia

Kokoreva Galina Alexeevna  
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,  
Krasnodar, Russia

The big cohort data for optimization the managing tactics of patients with different oncotic types of human papillomavirus is analyzed. The Committee of screening recommendations and treatment of cervical cancer supposes using of dilated results of genotyping in programs of oncopathologic prophylaxis of female reproductive system.

In case of positive human papillomavirus results types 16 and 18 the colposcopy is recommended. In case of positive human papillomavirus results 45, 33/58, 31, 52, 35/39/68 or 51, but negative 16 or 18 the cytologic test or double staining were suggested. In primary screening with positive human papillomavirus results on 56/59/66 and absence of other oncotic types the repeated human papillomavirus test is performed in a year. If the screening with combined test presents positive human papillomavirus results types 56/59/66 and absence of other oncotic types the repeated test is recommended in a year. However an intra epithelial injuries or neoplasm, ASC-US/LSIL absence, colposcopy if ASC-H, atypical cells, flat cell intraepithelial injuries high grade carcinomas is recommended. The dilated genotyping of human papillomavirus results in case of positive test allows choosing of effective treatment tactics.

Key words: CERVICAL INTRAEPITELIAL NEOPLASM, HUMAN PAPILLOMAVIRUS, CERVICAL CANCER, RECOMMENDATIONS, EARLIER DIAGNOSTICS

Комитетом по разработке рекомендаций относительно скрининга и лечения рака шейки матки на основе достигнутого консенсуса разработаны рекомендации по использованию расширенных результатов генотипирования в программах профилактики рака шейки матки.

**Цель исследования:** анализ данных крупных когорт для оптимизации тактики ведения с учетом различной онкогенности типов вируса папилломы человека (ВПЧ).

### **Материал и методы**

Показатели риска развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии третьей степени и выше рассчитывали с использованием данных, полученных с помощью анализа Onclarity HPV Assay в больших когортах. Рекомендации по ведению пациентов основаны на пороговых значениях клинического риска, разработанных для консенсусных рекомендаций Американского общества кольпоскопии и цервикальной патологии 2019 г. по управлению рисками. В связи с пороговыми значениями клинического риска оценка его точности рассмотрена и использована в качестве основы для проекта рекомендаций. После периода открытого обсуждения рекомендации доработаны и ратифицированы путем голосования группой заинтересованных сторон, участвовавших в достижении консенсуса.

### **Результаты**

Кольпоскопия рекомендована после положительных результатов тестов на вирус папилломы человека (ВПЧ) типов 16 и 18. Для пациенток с положительными результатами на ВПЧ 45, 33/58, 31, 52, 35/39/68 или 51, но отрицательными на ВПЧ 16 или 18 предложены цитологическое исследование или двойное окрашивание. При первичном скрининге для пациенток с положительными результатами на ВПЧ типов 56/59/66 и отсутствием других канцерогенных типов выполняют повторное тестирование на ВПЧ через год. При проведении скрининга с использованием комбинированного тести-

рования, положительном результате на ВПЧ типов 56/59/66 и не имеет других канцерогенных типов рекомендовано повторное обследование через год при отсутствии внутриэпителиальных поражений или злокачественных новообразований, атипичных плоскоклеточных клеток неопределенного значения и плоскоклеточных внутриэпителиальных поражений низкой степени.

При наличии атипичных плоскоклеточных клеток, которые не исключают плоскоклеточных внутриэпителиальных поражений высокой степени (ASC-H), атипичных железистых клеток, плоскоклеточных внутриэпителиальных поражений высокой степени или карциномы назначают кольпоскопию. При наблюдении за пациентками без предшествующих цитологических (атипичные плоскоклеточные клетки не исключают плоскоклеточную интраэпителиальную неоплазию высокой степени, атипичные железистые клетки, карциному) или гистологических (цервикальная интраэпителиальная неоплазия [CIN]2, CIN3 или аденокарцинома *in situ*) результатов допустимо использование показателей расширенного генотипирования. При наличии цитологических или гистологических результатов высокой степени или при наблюдении после лечения CIN2+ ведение пациенток должно соответствовать рекомендациям 2019 г.

Расширенное генотипирование вируса папилломы человека способствует выбору тактики лечения при положительном результате теста на ВПЧ.

### **Введение и руководящие принципы**

Практически все случаи рака шейки матки вызваны инфекцией канцерогенными типами ВПЧ. [1] При их выявлении или вызванных вирусами цитологических изменений пациентку направляют на кольпоскопию для установления предраковых состояний, лечение которых снижает риск раз-

вития рака шейки матки. Однако ВПЧ распространен, и большинство случаев инфицирования, даже канцерогенными типами, не обнаруживают в течение трех лет без последствий [2].

Типы ВПЧ в значительной степени различаются по канцерогенности. Около 30 генотипов ВПЧ инфицируют слизистую оболочку шейки матки; 12 из них классифицируются Международным агентством по исследованию рака (МАИР) как канцерогены группы 1. На долю наиболее канцерогенного ВПЧ 16 приходится примерно половина всех случаев рака шейки матки. Инфекция ВПЧ 18 сопряжена с низким риском развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии третьей степени или выше (CIN3+), однако на его долю приходится более 10 % случаев рака, в том числе аденокарциномы. Другие типы вносят меньший вклад в риски развития рака шейки матки. Это в значительной степени подтверждено в недавнем систематическом анализе мировой литературы [3].

В сотрудничестве с международными экспертами МАИР разработана иерархия генотипов ВПЧ на основе мировых эпидемиологических данных. В таблице 1 представлена сводная информация о причинах возникновения рака шейки матки, т. е. о доле случаев, вызванных конкретными типами ВПЧ, и риске прогрессирования от инфекции до CIN3+ для 13 типов (12 канцерогенных типов и 1 вероятный). Доказательства, составляющие основу этого ранжирования, являются убедительными и обосновывают необходимость индивидуального подхода к лечению в зависимости от генотипа ВПЧ.

Международное агентство по исследованию рака (IARC) объединяет канцерогенные типы ВПЧ в четыре группы на основе риска прогрессирования и связи с раком: ВПЧ 16, ВПЧ 18/45 и обусловленные ВПЧ 16 (ВПЧ 33, 31, 52, 58, 35), остальные канцерогенные или вероятно канцерогенные типы (ВПЧ 39, 51, 59, 56, 68). Однако клиническое ведение пациентов с различ-

ными типами и группами ВПЧ не регламентировано рейтингом IARC и различается в зависимости от условий, пороговых значений риска, доступных вариантов сортировки, а также результатов кольпоскопии и лечения.

Таблица 1 – Вклад канцерогенных генотипов вируса папилломы человека и риска прогрессирования CIN3+ до цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) третьей степени или выше

<b>Carcinogenic HPV type</b>	<b>% of Cervical Cancers</b>	<b>9-year risk of progression to CIN3+ of incident HPV infection</b>	<b>Risk Group</b>
<b>16</b>	60.3	6.3	16
<b>18</b>	10.5	3.0	18/45
<b>45</b>	6.1	2.2	18/45
<b>33</b>	3.7	4.5	16-related
<b>31</b>	3.6	2.2	16-related
<b>52</b>	2.7	2.2	16-related
<b>58</b>	2.2	1.9	16-related
<b>35</b>	2.0	2.8	16-related
<b>39</b>	1.6	1.1	Other
<b>51</b>	1.2	1.1	Other
<b>59</b>	1.1	0.9	Other
<b>56</b>	0.9	0.8	Other
<b>68</b>	0.6	1.0	Other

Большинство анализов на ВПЧ, одобренных FDA (Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств), разработаны до современной классификации МАИР, поэтому конфигурации анализов отклоняются от идеальных группировок типов.

В 2015 г. Американское общество кольпоскопии и патологии шейки матки (ASCCP) и Общество гинекологической онкологии пригласили группу экспертов для разработки рекомендаций по использованию тестирования на ВПЧ с ограниченным генотипированием (16, 18, HR12) в качестве основного скринингового теста на рак шейки матки [4].

Немедленное направление на кольпоскопию рекомендовано в результате высокого риска развития рака, связанного с ВПЧ 16, и эндоцервикальных железистых поражений (аденокарцинома *in situ* [AIS] и аденокарцинома), обусловленных ВПЧ 18, которые часто не учитывают при цитологическом исследовании. Для лиц с положительным результатом на HR12 обязательно цитологическое обследование. В 2019 г. в Консенсусных рекомендациях ASCCP по управлению рисками (рекомендации 2019 г.) этот подход был подтвержден и составил основу рекомендаций по расширенному генотипированию [5–7].

FDA одобрено два анализа, обеспечивающих расширенное генотипирование: анализ Onclarity HPV Assay (Becton Dickinson, Франклин-Лейкс, Нью-Джерси, апрель 2020 г.) идентифицирует типы ВПЧ 16, 18, 45, 31, 51 и 52 в отдельных каналах анализа и сообщает данные по каналам анализа, объединяющим HPV33/58, HPV35/39/68 и HPV56/59/66; анализ Alinity m High-Risk HPV Assay (Abbott, Эбботт – Парк, Иллинойс, ноябрь 2023 г.) идентифицирует типы ВПЧ 16, 18 и 45 по отдельности и сообщает данные по объединенным типам 31/33/52/58 и 35/39/51/56/59/66/68.

## **Методы**

Обзор доказательств приведен для оценки рисков CIN3+ и рака в зависимости от результатов расширенного генотипирования, а также определения стратегий лечения в рамках системы здравоохранения и врачей, которые используют расширенное генотипирование [6].

Повышение эффективности системы скрининга на ВПЧ с учетом факторов риска включало: совместное тестирование лиц, проходивших скрининг шейки матки с использованием цитологического исследования Surepath и тестирования на ВПЧ Hybrid Capture 2 в 2017 г. с последующим наблюдением до осени 2022 г. Подгруппы 13, 14 ВПЧ-положительных образцов, выявленных в ходе рутинного клинического тестирования с помощью анализа ДНК ВПЧ Digene HC2, протестированы с помощью Onclarity.

Комитет по разработке рекомендаций 2019 г. установил пороговое значение риска CIN3+ в 4 % для направления на кольпоскопию при скрининговых тестах и их комбинациях. Уровень риска CIN3+ среди лиц с любым канцерогенным ВПЧ составлял 5,3 %, тогда как для других типов ВПЧ высокого риска (за исключением ВПЧ 16 или ВПЧ 18) – 3,5 % [6].

### **Рекомендации**

При использовании рекомендаций по расширенному генотипированию учитывают ключевые положения.

### **Раздел 1. Общие принципы**

**Рекомендация № 1.** Расширенное генотипирование допустимо для определения тактики клинического лечения при положительном результате теста на ВПЧ.

#### *Обоснование*

Расширенные методы генотипирования одобрены FDA после подтверждения их безопасности и достоверности. Результаты расширенного генотипирования обеспечивают более точную стратификацию риска, чем объединенный результат HR12. Это способствует более точному определению лиц с положительным результатом на ВПЧ на кольпоскопию, сортировку

или годичное наблюдение. Расширенное генотипирование применимо к рекомендованным в настоящее время стратегиям скрининга: первичное тестирование на ВПЧ, комбинированное тестирование и цитологическое исследование с сортировкой ВПЧ по результатам ASC-US. Альтернативные стратегии стратификации риска в профилактике рака шейки матки также приемлемы. В процессе разработки рекомендаций расширенное генотипирование не сравнивали с другими тестами, поэтому не подразумевается предвзятость в отношении расширенного генотипирования.

**Рекомендация № 2.** При наличии нескольких типов рекомендовано лечение в соответствии с типом, имеющим наибольший риск развития рака, согласно иерархии IARC : 16, 18, 45, 33, 31, 52, 58, 35, 39, 51, 59, 56, 68, 66.

#### *Обоснование*

Ранжирование и разграничение четырех групп канцерогенности IARC имеют более важное значение по сравнению с систематизацией отдельных типов, поскольку различия в причинах возникновения рака и риске CIN3+ обычно незначительны между типами в рамках одной группы. Отсутствуют доказательства синергетического эффекта между типами (например, дополнительного риска при наличии нескольких типов) [18]. Когда каналы анализа ВПЧ содержат несколько объединенных типов, конкретный тип или типы, присутствующие в них, определить невозможно. Для обеспечения безопасности следует ориентироваться на тип в канале с самым высоким риском согласно рейтингу IARC.

#### **Раздел 2. Рекомендации по специфическим методам и генотипам**

Предыдущие рекомендации по ВПЧ 16 и 18.

В рекомендациях 2019 г. содержатся материалы по ВПЧ 16 и 18 [5]. Данные литературных источников не указывают на необходимость пересмотра этих рекомендаций. Они находят следующее подтверждение.

При использовании первичного скрининга на ВПЧ предпочтительно проведение дополнительного рефлекторного триажного теста (например,

рефлекторной цитологии) для всех положительных тестов на ВПЧ независимо от генотипа (положительные результаты теста на генотипы ВПЧ 16/18). Однако, если результаты генотипирования первичного скринингового теста на ВПЧ 16 или 18 являются положительными и проведение рефлекторного триажного теста на этом лабораторном образце невозможно, допустимо направление на кольпоскопию до проведения дополнительных исследований. Если генотипирование на ВПЧ 16 или 18 положительное и триажное тестирование не проводится до кольпоскопии, рекомендован дополнительный триажный тест (например, рефлекторной цитологии) во время кольпоскопического визита.

*Новые рекомендации для типов ВПЧ, отличных от ВПЧ 16 и ВПЧ 18.*

Рекомендации по расширенному генотипированию сосредоточены на типах ВПЧ, отличных от HPV16 или HPV18, сгруппированных в соответствии с каналами Onclarity. Риски, связанные с отдельными генотипами ВПЧ и сгруппированными каналами, изучены в когортах IRIS и STRIDES, чтобы определить, следует ли различать клиническое ведение в зависимости от типа или канала. На основании объединенных данных о причинах возникновения рака и риске прогрессирования до CIN3+: для ВПЧ 45, 33/58, 31, 52, 35/39/68 и 51 требуется различное ведение по сравнению с ВПЧ 59/56/66. Если в IRIS или STRIDES отмечен более высокий риск для определенного генотипа или канала (например, для ВПЧ 35/39/68 и ВПЧ 51, более распространенных в популяции STRIDES), рекомендовано ведение в соответствии с текущим стандартом. Использование расширенного генотипирования в рамках скрининга (рекомендации 3–5) и наблюдения после ранее выявленных отклонений (рекомендация 6) рассматривалось отдельно.

**Рекомендация № 3.** При скрининге с использованием первичного или комбинированного тестирования на ВПЧ пациентам с положительным результатом на ВПЧ 31, 33/58, 35/39/68, 45, 51, 52 или их комбинации, но отрицательным на ВПЧ 16 и 18, рекомендовано триажное тестирование с

двойным окрашиванием или цитологическим исследованием. Если результаты двойного окрашивания отрицательны или цитологическое исследование NILM, то назначают повторное тестирование на ВПЧ через год. При положительных результатах двойного окрашивания цитологическое исследование подтверждает ASC-US, LSIL, ASC-H, AGC, HSIL или карциному, показана кольпоскопия. Пациентам с первоначальными отрицательными результатами двойного окрашивания или цитологическим исследованием NILM проводится повторное тестирование на ВПЧ или комбинированное тестирование через год. Если результаты являются положительными на любой тип ВПЧ или цитологическое исследование показывает ASC-H, AGC, HSIL или карциному, то рекомендована кольпоскопия. При отрицательных результатах на ВПЧ цитологическое исследование подтверждает NILM, ASC-US или LSIL, тестирование на ВПЧ повторяют через 12 мес.

#### *Обоснование*

Скрининговое тестирование с использованием цитологии или двойного окрашивания для пациентов с этими генотипами ВПЧ – сильный фактор, позволяющий дифференцировать риск. В данных глобального исследования IARC (таблица 1) ВПЧ 45, 33/58, 31, 52, 35/39/68 и 51 были ответственны за 28 % случаев рака. Это указывает на канцерогенность, промежуточную между типами 16/18 и 56/59/66. В когорте IRIS, включающей 3757 ВПЧ-положительных пациентов, у 2564 (68 %) выявлены эти типы (таблица 1). Среди них у 85 пациентов в течение трех лет наблюдения диагностирован CIN3+ (68 случаев с обнаруженным заболеванием и 17 новых). Добавление триажного теста (двойное окрашивание или цитология) улучшило стратификацию рисков, поскольку они оставались ниже порогового значения кольпоскопии для отрицательного результата двойного окрашивания и цитологического NILM, но превышали пороговое значение кольпоскопии для положительного результата двойного окрашивания и цитологического результата ASC-

US или выше. Аналогичные результаты получены в когорте STRIDES для типов ВПЧ, отличных от ВПЧ 35/39/58 и 51.

**Особенности конкретных генотипов ВПЧ:**

– ВПЧ 35/39/68

Согласно рейтингу канцерогенности IARC, ВПЧ 35 относится к типам, связанным с ВПЧ 16, тогда как ВПЧ 39 и ВПЧ 68 находятся в группе низкого риска. У пациентов с ВПЧ35/39/68 обнаружены различия в непосредственном риске развития CIN3+ в когорте IRIS (ВПЧ 35/39/68 – 1,7 %) по сравнению с когортой STRIDES, в которой большинство составляли афроамериканцы (ВПЧ 35/39/68 – 5,9 %). Этот результат согласуется с более высокой распространенностью и связью ВПЧ 35 с раком у лиц африканского происхождения [19]. Для обеспечения надлежащей сортировки лиц с инфекцией ВПЧ 35 канал ВПЧ 35/39/68 следует вести так же, как и другие типы, связанные с ВПЧ16;

– ВПЧ 51

Непосредственный риск развития CIN3+ также различался у пациенток с ВПЧ 51 в когортах IRIS (1,5 %) и STRIDES (6,3 %). Поскольку количество случаев инфицирования ВПЧ 51 с исходом CIN3+ было ограничено, полученных данных было недостаточно для усиления мер по лечению. Рабочая группа по разработке окончательных рекомендаций применила рекомендацию 2019 г. для типов ВПЧ, отличных от 16/18, провести скрининговый тест;

– ВПЧ 31

Анализ рисков, проведенный в когортах IRIS и STRIDES, показал, что ВПЧ 31 можно успешно выявлять с помощью цитологического исследования или двойного окрашивания, что подтверждает рекомендацию по проведению этой диагностики. Это текущий стандарт для ВПЧ12. Данные регуляторного исследования Onclarity подтвердили, что у лиц с ВПЧ31 и отрицательными результатами цитологического исследования риск развития

CIN3+ составлял 7,5 %, что оправдывает немедленное направление на кольпоскопию [20]. Этот вывод не подтвержден другими более крупными исследованиями [21]. Группа по разработке «Окончательных рекомендаций» доказательств считала недостаточными для изменения существующей практики;

– ВПЧ 45

Оценена эффективность триажа для ВПЧ45. Вирус папилломы человека 45, как и ВПЧ 18, связан с повышенным риском развития аденокарциномы и ее предшественника – аденокарциномы *in situ* (AIS). Как цитологическое исследование, так и двойное окрашивание позволили выполнить триаж ВПЧ45 с высокой чувствительностью для выявления CIN3+. Среди участников с положительным результатом на ВПЧ 45 цитологическое исследование NILM было обнаружено у 391 (54 %) пациента. При этом не было выявлено случаев рака, а у одного пациента диагностирован рак впервые. Аномальные результаты цитологического исследования обнаружены у 334 (46 %) пациентов и были связаны с 7 случаями рака, а также с одним впервые выявленным и случаем, который не удалось определить как впервые выявленный или распространенный. Высокая чувствительность триажа подтвердила целесообразность отнесения ВПЧ 45 к группе канцерогенного промежуточного риска, лечение которых проводили с помощью триажа.

**Рекомендация № 4.** В условиях скрининга с использованием первичного тестирования на ВПЧ пациентам, у которых выявлены типы 56/59/66 и отсутствуют другие канцерогенные типы, рекомендовано повторное тестирование на ВПЧ через год. (AII) Если через год после обследования обнаружен какой-либо тип ВПЧ, то показана кольпоскопия.

**Обоснование**

Согласно данным глобального исследования IARC (таблица 1) ВПЧ 56, 59 и 66 совместно считали причиной 2 % случаев рака. В когорте IRIS, вклю-

чающей 3757 ВПЧ-положительных пациентов, у 514 (11 %) выявлен положительный результат на ВПЧ 56/59/66. Среди них за три года диагностировано только 6 случаев CIN3+ (4 случая распространенного заболевания и 2 впервые выявленного). Непосредственный риск CIN3+ составил 0,8 %, а трехлетний риск – 1,4 %, что привело к рекомендации повторного обследования через год. Добавление триажного теста с двойным окрашиванием (положительный или отрицательный результат) или цитологического исследования (дихотомизированного как NILM или ASC-US+) не изменило тактику лечения, поскольку риски оставались ниже порога кольпоскопии для лиц с положительным результатом двойного окрашивания или ASC-US+. Аналогичные результаты получены в когорте STRIDES. Данные о риске развития CIN3+ после повторных положительных результатов на ВПЧ56/59/66 ограничены. Применены рекомендации 2019 г. по проведению кольпоскопии после двух последовательных положительных результатов на ВПЧ.

**Рекомендация № 5.** В условиях скрининга с использованием комбинированного тестирования для пациентов, у которых тест на ВПЧ типов 56/59/66 подтвердил положительный результат и не выявил других канцерогенных типов, рекомендовано повторное обследование через год при NILM, ASC-US и LSIL, а при ASC-H, AGC, HSIL или карциноме назначают кольпоскопию. При последующем обследовании через год выполняют кольпоскопию, если результаты теста на ВПЧ положительны для любого типа или результаты цитологического исследования указывают на ASC-H, AGC, HSIL или карциному.

#### ***Обоснование***

Риск составлял <4 % для тех, у кого был положительный результат на ВПЧ типов 56/59/66 при цитологическом исследовании NILM, ASC-US или LSIL. Данные о риске были ограничены для лиц, проходивших комбинированное тестирование с результатами цитологического исследования ASC-H,

AGC, HSIL и ВПЧ 56/59/66. Применяли рекомендации 2019 г., и кольпоскопия предложена пациенткам с результатами ASC-H, AGC или HSIL.

**Рекомендация № 6.** В ходе наблюдения за пациентами, у которых ранее не было цитологических (ASC-H, AGC, HSIL или карцинома) или гистологических (CIN2, CIN3 или AIS) изменений высокой степени злокачественности, допустимо использование результатов расширенного генотипирования в соответствии с рекомендациями по скринингу. При наличии результатов цитологического или гистологического исследования высокой степени злокачественности и в постлечебном периоде предлагают руководствоваться рекомендациями 2019 г.

### *Обоснование*

Оценки рисков развития CIN3+ в зависимости от типа ВПЧ отсутствуют или недостаточны для выработки рекомендаций, основанных на оценке риска, для лиц, проходящих несколько раундов тестирования. В рамках скрининга расширенное генотипирование обеспечивает более высокую степень стратификации риска, чем объединенное тестирование на ВПЧ. Следовательно, расширенное генотипирование может использоваться как ограниченное при последующем наблюдении после кольпоскопии без цитологического или гистологического исследования высокой степени. Данных недостаточно для изменения тактики лечения после цитологического или гистологического исследования высокой степени или в постлечебном периоде, поэтому сохранены рекомендации 2019 г. Они рекомендуют кольпоскопию при всех положительных результатах на ВПЧ (независимо от результатов цитологического исследования или двойного окрашивания); при отрицательных результатах на ВПЧ, если цитологическое исследование показывает ASC-H или выше, при результатах цитологического исследования LSIL или при отсутствии тестирования на ВПЧ.

Теоретически у лиц, у которых происходит элиминация одного типа ВПЧ, а затем появляется другой тип, возникает новая инфекция, которая,

как ожидается, будет сопряжена с меньшим риском развития CIN3+, чем персистирующая инфекция. В наших исследованиях недостаточно данных о влиянии персистенции или смены типа на риск развития CIN3+, чтобы изменить рекомендации 2019 г. Персистенция одного типа ВПЧ встречается чаще, чем смена типа [22, 23].

Несмотря на то, что риски развития CIN3+ наиболее высоки при персистенции типа, его смена сопряжена с более высоким риском развития CIN3+, чем возвращение к ВПЧ-отрицательному результату. Поскольку данные о риске развития CIN3+ после повторных положительных результатов на ВПЧ 45, 33/58, 31, 52, 35/39/68 и 51 ограничены и различить смену типа от его персистенции в рамках одного канала с несколькими типами (например, 33/58) невозможно, применены рекомендации 2019 г. по кольпоскопии после двух последовательных положительных результатов на ВПЧ. Поскольку для этих типов ВПЧ предложено проводить скрининговое тестирование, рекомендации одинаковы как при первичном, так и при комбинированном тестировании на ВПЧ.

В ситуациях, не охваченных приведенными рекомендациями, клиническое суждение и совместное принятие решений должны учитывать руководящие принципы 2019 г. и Стандарты кольпоскопии 2017 г. [5, 17]. Для пациентов с ранее полученными аномальными результатами ВПЧ-тестирования, цитологического исследования, двойного окрашивания или биопсии и более высоким риском развития CIN3+ дополнительные исследования полезны. Пациенты с ранее полученными отрицательными результатами ВПЧ-тестирования подвержены более низкому риску и, следовательно, с меньшей вероятностью получают положительный результат от дополнительных исследований. Дополнительные рекомендации появляются по мере того, как с помощью новых данных можно более точно оценить риск.

### **Краткое изложение и перспективы дальнейшего развития**

Рекомендации, разработанные в рамках процесса формирования Консенсусных руководящих принципов скрининга и лечения рака шейки матки, применяют к расширенному генотипированию при скрининге и лечении рака шейки матки для врачей и пациентов, которые выбирают использование анализа Onclarity HPV. Расширенное генотипирование потенциально может улучшить ведение пациентов с канцерогенными типами ВПЧ, направляя с наиболее рискованными типами (16/18) на кольпоскопию, а с наименее рискованными (56/59/66) типами – на повторное тестирование через год. Для пациентов с другими канцерогенными типами сортировка с использованием цитологии или двойного окрашивания позволяет выявить пациентов высокого риска, которым будет полезна кольпоскопия при снижении вероятности ее проведения с низкой эффективностью.

Пациенты, у которых выявлено несколько канцерогенных типов ВПЧ или ВПЧ-инфекция определяется как панель из нескольких типов, должны получать лечение в соответствии с выявленным наиболее рискованным типом. Рекомендации по управлению, основанные на оценках риска, рассчитывают на основе первичных данных в двух различных, разнородных популяциях [13–16].

Обширные глобальные данные об определении типов ВПЧ при раке шейки матки составляют основу рекомендаций по лечению, поскольку канцерогенность существенно различается в зависимости от типа [1]. Выделяют четыре основные группы риска по канцерогенным типам; их можно использовать для оптимизации рекомендаций по лечению. Однако существующие одобренные FDA расширенные методы генотипирования не полностью соответствуют этим группам. Например, Onclarity и Alinity m объединяют ВПЧ 35 с менее канцерогенными типами.

Текущие рекомендации подчеркивают важность оценки новых технологий скрининга и лечения рака шейки матки в различных группах населения. Положительные результаты теста Onclarity на ВПЧ35/39/68 связаны с более высоким риском CIN3+ в когорте STRIDES, где преобладали чернокожие пациенты. Это, вероятно, обусловлено более высокой распространенностью ВПЧ 35 у лиц африканского происхождения, что отражает повышенный риск, связанный с ВПЧ 35. Чтобы избежать усугубления расовых различий в риске рака шейки матки, следует проводить скрининговый тест для пациентов с положительным результатом на ВПЧ35/39/68. Поскольку ВПЧ 39 и 68 относятся к самой низкой группе типов согласно рейтингу IARC, канал без ВПЧ 35 будет рекомендован для повторного тестирования через год, как и ВПЧ 56/59/66. Производители анализов могут рассмотреть возможность изменения способа агрегирования типов в отчетах для обеспечения более эффективной кластеризации по риску. С учетом различных и оптимизированных группировок генотипов, рекомендации по конкретным генотипам могут измениться в будущем. При появлении данных более длительного наблюдения, особенно в условиях эпидемиологического надзора, рекомендации необходимо пересмотреть. Новые подходы к лечению, основанные на уточненных данных, приветствуются. В то же время большие массивы данных не позволяют точно оценивать риск для редких сценариев, таких как определение риска CIN3+ или рака для нетипичных комбинаций генотипа ВПЧ и результатов скрининговых тестов.

В других областях потребуются дополнительные исследования для оптимизации рекомендаций. В настоящее время кольпоскопия рекомендована всем лицам, у которых дважды выявлен положительный результат теста на ВПЧ. Эта рекомендация обусловлена кластеризацией в объединенных каналах существующих анализов, что исключает возможность различения лиц с персистенцией определенного типа и переключением типов внутри кла-

стера. Имеющихся данных недостаточно для точной оценки риска, связанного с переключением типов по сравнению с их персистенцией [22, 23]. С помощью исследований не могут более точно определить риски, обусловленные переключением генотипов ВПЧ с течением времени, рекомендации по кольпоскопии – консервативная мера при персистирующей положительной реакции на ВПЧ.

Представленные рекомендации призваны помочь в клиническом ведении пациентов с применением расширенных методов генотипирования. Они не являются предпочтительными или рекомендованными для какого-либо одного теста или комбинации тестов по сравнению с другими. В настоящее время существует несколько альтернативных методов стратификации риска у лиц с положительным результатом теста на ВПЧ, включая двойное окрашивание, цитологию и частичное генотипирование. При разработке рекомендаций по расширенному генотипированию не проведено прямое сравнение точности, эффективности или экономической целесообразности применения различных стратегий. Для оценки точности и эффективности различных стратегий определения риска у лиц с положительным результатом теста на ВПЧ необходимы сравнительные исследования. Стоимость их проведения будет варьировать, лаборатории и клинические учреждения могут использовать оценки риска и показатели их применения к ресурсам, полученным с помощью расширенного генотипирования, для принятия решений о его внедрении в клиническую практику. Расширенное генотипирование предоставляется тестами на ВПЧ как часть первоначального результата, а не как отдельный тест. Предоставляемое скрининговыми тестами расширенное генотипирование может быть объединено с цитологией или двойным окрашиванием для уточнения тактики ведения пациентов.

Самостоятельный сбор образцов для тестирования на ВПЧ предложен в качестве альтернативы получению их врачами. Однако обзор доказательств основан на образцах, собранных врачом при осмотре шейки матки

с помощью зеркала. В настоящее время в рамках процесса разработки долгосрочных рекомендаций подготовлены руководства по самостоятельному сбору образцов для использования расширенного генотипирования.

Расширенное генотипирование – это информативный метод стратификации риска для ведения пациентов с положительными результатами теста на ВПЧ в рамках скрининга и наблюдения за раком шейки матки. Он должен быть включен в стратегии клинического ведения. Инструменты поддержки принятия клинических решений будут содержать рекомендации по использованию расширенного генотипирования.

### Список литературы

1. Перспектива МАРК в отношении скрининга рака шейки матки / *В. Бувар, Н. Вентценсен, А. Макки [и др.]* // *N Engl J Med.* – 2021; 385:1908–18.
2. Исследование естественного течения ВПЧ различных типов и его значение для современных программ скрининга рака шейки матки / *М. Демарко, Н. Хён, О. Картер-Покрас [и др.]* // *E Clinical Medicine.* – 2020; 22:100–293.
3. Причинно-следственная связь генотипов вируса папилломы человека с инвазивным раком шейки матки во всем мире: систематический анализ мировой литературы / *Ф. Вэй, Д. Жорж, И. Ман [et al.]* // *Lancet.* – 2024; 404:435–44.
4. Использование первичного тестирования на вирус папилломы человека высокого риска для скрининга рака шейки матки: временные клинические рекомендации / *W. K. Huh, K. A. Ault, D. Chelmow [et al.]* // *J Low Genit Tract Dis.* – 2015; 19:91–6.
5. Комитет по разработке консенсусных рекомендаций ASCCP по управлению рисками. Консенсусные рекомендации ASCCP 2019 года по управлению рисками при аномальных результатах скрининговых тестов на рак шейки матки и предраковых состояниях / *Р. Б. Перкинс, Р. С. Гвидо, П. Е. Касл [и др.]* // *J Low Genit Tract Dis.* – 2019; 2020:102–31.
6. Исследование частичного генотипирования вируса папилломы человека в поддержку рекомендаций ASCCP по управлению рисками 2019 года / *М. Demarco, D. Egemen, T. R. Raine-Bennett [et al.]* // *J Low Genit Tract Dis.* – 2020; 24:144–7.
7. Оценки риска, подтверждающие консенсусные рекомендации ASCCP по управлению рисками 2019 года / *Д. Эгемен, Л. К. Ченг, Х. Чен [и др.]* // *J Low Genit Tract Dis.* – 2020; 24:132–43.
8. От имени Комитета по разработке рекомендаций по скринингу и лечению рака шейки матки в рамках «Устойчивого консенсуса». Рекомендации по использованию двойного окрашивания p16 ink4a /Ki67 для ведения лиц с положительным результатом теста на канцерогенный вирус папилломы человека / *М. А. Кларк, Н. Н. Вентценсен, Р. Б. Перкинс [и др.]* // *J Lower Genital Tract Dis.* – 2024; 28:124–30
9. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines: methods for risk estimation, recommended management, and validation / *L. C. Cheung, D. Egemen, X. Chen [et al.]* // *J Low Genit Tract Dis.* – 2020; 24:90–101.
10. Бетесдская система отчетности по цитологическим исследованиям шейки матки / *Р. Наяр, Д. К. Уилбур [и др.]* // *Определения, критерии и пояснительные примечания.* – 3-е изд. – Нью-Йорк: Springer, 2015.
11. Клиническая оценка скрининга на вирус папилломы человека с использованием двойного окрашивания p16/Ki-67 в рамках крупной организованной программы скрининга рака шейки матки / *Н. Вентценсен, М. А. Кларк, Р. Бремер [и др.]* // *JAMA Intern Med.* – 2019; 179:881–8.
12. Исследование по улучшению скрининга ВПЧ с учетом рисков (IRIS): дизайн и исходные характеристики / *J. C. Gage, T. Raine-Bennett, M. Schiffman [и др.]* // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2022; 31:486–92.
13. Возрастная распространенность вируса папилломы человека и аномальных цитологических изменений на исходном этапе в разнообразной проспективной когорте лиц, проходящих скрининг рака шейки матки в штате Миссисипи / *М. А. Clarke, C. Risley, M. W. Stewart [и др.]* // *Cancer Med.* – 2021; 10:8641–50.
14. STRIDES – Изучение риска для улучшения показателей неравенства в отношении рака шейки матки в Миссисипи: дизайн и исходные результаты когортного исследования в масштабах штата / *C. Risley, M. W. Stewart, K. R. Geisinger [и др.]* // *Prev Med.* – 2021; 153:106740.

15. Стандарты кольпоскопии ASCCP: практика кольпоскопии, основанная на оценке риска / *Н. Вентценсен, М. Шиффман, М. И. Сильвер [и др.]* // *J Low Genit Tract Dis.* – 2017; 21:230–4.
16. Руководящий комитет Регистра мазков на ВПЧ в Нью-Мексико. Отсутствие доказательств синергии между генотипами вируса папилломы человека в отношении риска развития высокостепенных плоскоклеточных интраэпителиальных поражений в крупном популяционном исследовании / *Н. Вентценсен, М. Нейсон, М. Шиффман [и др.]* // *J Infect Dis.* – 2014; 209:855–64.
17. Связь ВПЧ35 с канцерогенезом шейки матки у женщин африканского происхождения: доказательства взаимодействия вируса и хозяина с последствиями для профилактики заболевания / *М. Pinheiro, J. C. Gage, G. M. [et al.]* // *Int J Cancer.* – 2020.147:2677–86. et al Clifford
18. Стратифицированный риск высокостепенного поражения шейки матки с использованием расширенного генотипирования ВПЧ Onclarity у женщин в возрасте  $\geq 25$  лет с цитологическим исследованием NILM / *М. Х. Столер, Т. К. Райт мл., В. Парву [и др.]*. // *Gynecol Oncol.* – 2019;153:26–33.
19. New Mexico HPV Pap Registry Steering Committee. Comparing the performance of 2 human papillavirus assays for a new use indication: a real-world evidence-based evaluation in the United States / *C. M. Wheeler, N. E. Torres-Martinez, E. Torres-Chavolla [et al.]* // *Am J Obstet Gynecol.* – 2024; 230:243.e1–243.e11.
20. Риск развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии 3-й степени или выше у ВПЧ-позитивных женщин с нормальной цитологией и пятилетней согласованностью типов: рандомизированное сравнение / *F. Inturrisi, J. A. Bogaards, D. A. M. Heideman [et al.]* // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2021; 30:485–91.
21. Сохранение и риск заражения вирусом папилломы человека одним и тем же генотипом: систематический обзор / *J. Bonde, F. Bottari, A. D. Iacobone [et al.]* // *J Low Genit Tract Dis.* – 2021; 25:27–37.