

УДК 618.146-007.17:616-006.6-02-092-073 (575.111)
**ОРГАНИЗОВАННЫЙ ВПЧ-СКРИНИНГ КАК ИНСТРУМЕНТ ВЫЯВЛЕНИЯ
ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПИЛОТНОГО
ПРОЕКТА В Г.ЧИРЧИК**

***Иноятowa Нодира Миранваровна** - DSc, доцент, специалист отдела по подготовке кадров и непрерывному профессиональному усовершенствованию врачей Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребенка*

***Темирова Умида Вохидовна** - стажер-исследователь Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребенка, Ташкент, Узбекистан*

Аннотация. Для элиминации рака шейки матки страны должны проводить через скрининг не менее 70% женщин с применением высокопроизводительного теста (ВПЧ-тестирование), с последующим триажем. Для стран с ограниченными ресурсами следующим этапом можно рекомендовать кольпоскопию.

Цель исследования: оценка результатов организованного ВПЧ-скрининга и структуры выявленной ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки среди женщин в возрасте 30–55 лет в рамках пилотной программы.

Материалы и методы: в качестве скринингового теста использовали генотипирование ДНК ВПЧ на системе Cepheid GeneXpert методом полимеразной цепной реакции. Выявляли высокоонкогенные типы вирусов (от P1 до P5), где P1 – 16 тип ВПЧ, P2 – 18, 45; P3 – 31, 33, 35, 52, 58; P4 – 51, 59; P5 – 39, 56, 66, 68. Проводилась кольпоскопия, при необходимости биопсия, по показаниям термоабляция.

Результаты. Генотипирование 5.783 женщин г.Чирчика выявило 542 женщины с ВПЧ, что составило 9,4%. Средний возраст ВПЧ положительных женщин составил $40,1 \pm 7,3$ года. Термическая абляция проведена 78 (14,4%) пациенткам. Биопсия шейки матки с последующим гистологическим анализом произведена 57 женщинам (10,5%). По данным гистологического исследования клинически значимые поражения шейки матки (CIN2+) были выявлены у 30 (5,5%) ВПЧ-позитивных женщин, включая CIN2 – 18 случаев, CIN3 (включая CIS) – 10 и инвазивный рак шейки матки – 2 случая.

Заключение. Организованный ВПЧ-скрининг с использованием тестирования на высокоонкогенные типы ВПЧ продемонстрировал высокую эффективность в выявлении клинически значимых поражений шейки матки.

Ключевые слова: скрининг, ВПЧ-тестирование, кольпоскопия, рак шейки матки, дисплазия

Annotatsiya. Bachadon bo'yni saratonini bartaraf etish uchun mamlakatlar ayollarning kamida 70 foizini yuqori samarali test (OPV-test) yordamida skringndan o'tkazishi va keyinchalik triajdan o'tkazishi kerak. Resurslari cheklangan mamlakatlar uchun keyingi bosqichda kolposkopiyanı tavsiya etish mumkin.

Tadqiqotning maqsadi tajriba dasturi doirasida 30-55 yoshdagi ayollar orasida OPV-assotsiatsiyalangan bachadon bo'yni patologiyasining tuzilishini va OPV-assotsiatsiyalangan bachadon bo'yni patologiyasini tashkillashtirilgan skringning natijalarini baholashdan iborat.

Materiallar va usullar: skringning testi sifatida polimeraza zanjir reaksiyasi usuli bilan Cepheid GeneXpert tizimida OPV DNK genotiplashdan foydalanildi. Viruslarning yuqori onkogen turlari (R1 dan R5 gacha) aniqlandi, bu yerda R1 - OPV ning 16 turi, R2 - 18, 45; R3 – 31, 33, 35,

52, 58; R4 – 51, 59; R5 – 39, 54, 65, 66. Kolposkopiya, zarurat bo'lganda biopsiya, ko'rsatmalarga ko'ra termoablyatsiya o'tkazildi.

Natijalar. Chirchiq shahridagi 5.783 nafar ayolning genotiplanishi natijasida 542 nafar OPV bilan kasallangan ayollar aniqlandi, bu 9,4% ni tashkil etdi. OPV musbat bo'lgan ayollarning o'rtacha yoshi $40,1 \pm 7,3$ yoshni tashkil etdi. Termik ablyatsiya 78 (14,4%) bemorda o'tkazildi. Bachadon bo'yni biopsiyasi va keyingi gistologik tahlil 57 nafar ayolda (10,5%) o'tkazildi. Gistologik tekshiruv ma'lumotlariga ko'ra, 30 (5,5%) OPV-musbat ayolda bachadon bo'ynining klinik ahamiyatga ega shikastlanishlari (CIN2+) aniqlangan, jumladan CIN2 - 18 ta holatda, CIN3 (shu jumladan CIS) - 10 ta holatda va invaziv bachadon bo'yni saratoni - 2 ta holatda.

Xulosa. OPVning yuqori onkogen turlariga testdan foydalangan holda tashkil etilgan OPV-skriningi bachadon bo'ynining klinik ahamiyatga ega shikastlanishlarini aniqlashda yuqori samaradorlikni ko'rsatdi.

Kalit so'zlar: skrining, OPV testi, kolposkopiya, bachadon bo'yni saratoni, displaziya

Abstract. To eliminate cervical cancer, countries must screen at least 70% of women using high-performance testing (HPV testing) followed by triage. For countries with limited resources, colposcopy can be recommended as the next stage.

Purpose of the study: to evaluate the results of organized HPV screening and the structure of identified HPV-associated cervical pathology among women aged 30-55 years within the framework of a pilot program.

Materials and methods: HPV DNA genotyping in the Cepheid GeneXpert system using polymerase chain reaction was used as a screening test. Highly oncogenic types of viruses were identified (from R1 to R5), where R1 is the 16th type of HPV, R2 is 18, 45; P3 – 31, 33, 35, 52, 58; P4 – 51, 59; P5 – 39, 57, 71, 72. Colposcopy, biopsy if necessary, and thermoablation were performed as indicated.

Results. Genotyping of 5,783 women in Chirchik revealed 542 women with HPV, accounting for 9.4%. The average age of HPV-positive women was 40.1 ± 7.3 years. Thermal ablation was performed on 78 (14.4%) patients. Cervical biopsy with subsequent histological analysis was performed on 57 women (10.5%). According to histological study data, clinically significant cervical lesions (CIN2+) were identified in 30 (5.5%) HPV-positive women, including CIN2 in 18 cases, CIN3 (including CIS) in 10 cases, and invasive cervical cancer in 2 cases.

Conclusion. Organized HPV screening using testing for highly oncogenic HPV types demonstrated high efficacy in identifying clinically significant cervical lesions.

Keywords: screening, HPV testing, colposcopy, cervical cancer, dysplasia

Актуальность. Рак шейки матки остается серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире, с непропорционально большим бременем в странах с низким и средним уровнем дохода (СНСД), несмотря на наличие эффективных стратегий профилактики и глобальную приверженность его ликвидации [1, 6]. Показатели смертности от рака шейки матки у женщин были значительно выше в СНСД по сравнению со странами с переходной экономикой и составили 12,4 против 5,2 на 100 000 населения соответственно. Для элиминации рака шейки матки страны должны проводить через скрининг не менее 70% женщин с применением высокопроизводительного теста дважды в жизни, чтобы быть на пути к снижению [1, 2, 5, 9].

Для снижения заболеваемости раком шейки матки необходимы своевременное выявление и лечение предраковых заболеваний, что требует внедрения организованных скрининговых программ среди женского населения. Согласно рекомендациям ВОЗ, для элиминации рака шейки матки одной из стратегий снижения рака шейки матки является охват не менее 70% женщин скринингом, который в мире представлен тремя видами и

применяется в зависимости от имеющихся возможностей: цитологический анализ (традиционной или жидкостной методиками), визуальный осмотр с 3-5% уксусной кислотой (ВУК) или тестирование на вирус папилломы человека (ВПЧ) [1]. Чувствительность цитологического теста составляет 68–85% в зависимости от методики, ВУК - от 42 до 85%, тестирование на ВПЧ составляет 95–98%. В связи с чем ВПЧ тестирование считается более чувствительным и специфичным методом в сравнении с цитологическим анализом и визуальной пробой с уксусной кислотой, являясь самым высокопроизводительным видом скрининга на рак шейки матки (РШМ). Тестирование на ВПЧ рекомендуется к проведению у женщин в возрасте от 30 лет и до 49 лет, при наличии отрицательного результата, прогностическая значимость данного результата достаточно высока. В связи с чем интервал между тестированием рекомендуется не менее 5 лет, а для стран с низким и средним уровнем доходов до 10 лет [4, 9].

Скрининг шейки матки представляет собой непрерывный процесс, включающий не только проведение тестирования, но и последующую сортировку ВПЧ-позитивных женщин, лечение выявленной патологии и дальнейшее наблюдение. Только завершение всех этапов (сортировка, лечение и последующее наблюдение) обеспечивает эффективность программы.

В связи с этим, в рамках совместной программы ПРООН-ЮНФПА «Укрепление жизнеустойчивости местных сообществ в регионе Приаралья к экологическим, экономическим уязвимостям, а также в вопросах здоровья населения» при поддержке Японского правительства в 2021 году был инициирован пилотный проект по скринингу на РШМ в г.Чирчик Ташкентской области. Для реализации проекта было выделено 6000 ВПЧ-тестов.

Целью данного исследования явилась оценка результатов организованного ВПЧ-скрининга и структуры выявленной ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки среди женщин в возрасте 30–55 лет в рамках пилотной программы.

Материалы и методы. Проведено одномоментное наблюдательное исследование результатов организованной программы ВПЧ-скрининга. Объектом исследования для реализации скрининговой программы явились женщины в возрасте 30–55 лет. Критерием включения для участия в пилотном проекте были: возраст женщины, информированное согласие для ВПЧ-тестирования, отсутствие в анамнезе данных о перенесенном РШМ. Критериями исключения явились следующие: беременность; аномальные маточные кровотечения; рак шейки матки в анамнезе; тотальная гистерэктомия; выраженные воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), в том числе инфекции, передающиеся половым путем (ИППП). К тестированию допускались женщины в послеродовом периоде через 3 месяца, после лечения ВЗОМТ.

В качестве скринингового теста использовали генотипирование ДНК ВПЧ. Исследование полученных в мазке клеток шейки матки проводилось на системе Serheid GeneXpert методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) для определения ДНК ВПЧ. Обнаруженные высокоонкогенные типы вирусов классифицировали по группам от P1 до P5, где P1 – 16 тип ВПЧ, P2 – 18, 45; P3 – 31, 33, 35, 52, 58; P4 – 51, 59; P5 – 39, 56, 66, 68.

Диагноз CIN устанавливался в соответствии с общепринятой гистологической классификацией. Под CIN2+ понимали гистологически подтвержденные поражения шейки матки высокой степени (CIN2 и выше), включая CIN2, CIN3 (в том числе, carcinoma in situ CIS) и инвазивный рак шейки матки.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы Microsoft Excel 2019. Для количественных данных рассчитывали среднее значение (M), стандартное отклонение (SD), медиану (Me), межквартильный размах (Q1–Q3). Для категориальных признаков определяли абсолютные и относительные частоты (%).

Исследование носило описательный характер, поэтому методы проверки статистических гипотез не применялись.

Результаты исследования. Для информирования и привлечения женского населения к добровольному прохождению скрининга был привлечен медицинский персонал (от патронажных медсестёр до семейных врачей). Для информирования населения были разработаны и напечатаны раздаточные материалы (лифлеты, брошюры) по профилактике рака шейки матки на двух языках, также информирование проводилось через средства массовой информации (СМИ) и телеграмм-каналы.

Согласно протоколу пилотного проекта в г.Чирчик были выделены 6.000 тестов и распределены по четырем поликлиникам (СП № 1, 2, 3 и филиал). Результаты анализов были получены у 5.783 женщин, что составило 96,4% (таблица №1). Из общего числа 64 (1,1%) теста были признаны недействительными в связи с ошибкой или отсутствием результата. 153 теста не были использованы в период реализации проекта в связи с организационно-логистическими ограничениями. При этом на период 2021-2022 годов в г.Чирчике проживали 20.892 женщин в возрасте 30-55 лет, соответственно охват скринингом на рак шейки матки с применением высокопроизводительного теста на данный момент составил 27,7%. Организованный ВПЧ-скрининг позволяет эффективно выявлять женщин с клинически значимой ВПЧ-ассоциированной патологией шейки матки и должен рассматриваться как основа региональной программы профилактики рака шейки матки [9].

Таблица №1. Общее количество женщин, прошедших тестирование на ВПЧ в г. Чирчике

Название учреждения	Всего обследуемых женщин / тестов	Кол-во женщин, прошедших ВПЧ скрининг, n (%)	Кол-во ВПЧ позитивных женщин, n (%)
СП №1	2000	2000 (100)	188 (9,4)
СП №2	3000	2783 (92,8)	277 (9,95)
СП №3	600	600 (100)	53 (8,8)
СП №3 филиал	400	400 (100)	24 (6,0)
Итого	6000	5783 (96,4)	542 (9,4)

В результате проведения исследования из 5783 женщин у 542 был выявлены различные типы ВПЧ, что в среднем составило 9,4% всех тестированных (таблица №1). При этом частота ВПЧ позитивных женщин варьировала от 6,0% до 9,95%. Отрицательный ВПЧ-тест был зарегистрирован у 5241 среди всех, прошедших скрининг, что составило 90,6%. Всем женщинам с отрицательным тестом, согласно протоколу и рекомендациям ВОЗ для СНСД, был рекомендован следующий скрининг на рак шейки матки методом ВПЧ тестирования через 10 лет [1].

Средний возраст ВПЧ положительных женщин составил $40,1 \pm 7,3$ года ($M \pm SD$). Медиана возраста (Me) обследованных женщин составила 38 лет при межквартильном интервале ($Q1-Q3$) – 34;46 лет.

Результаты анализа генотипирования ДНК ВПЧ показали, что доминирующим типом ВПЧ являлся 16 тип (P1), частота которого составила 38% ($n=206$). Второй по распространенности стали генотипы ВПЧ из группы P3 (31, 33, 35, 52, 58), которая была выявлена у 27,5% ($n=149$); генотипы группы P5 (39, 56, 66, 68) встречались у 23,2% ($n=126$). Значимо реже встречались типы ВПЧ из группы P4 (51, 59) и P2 (18 и 45 типы) с частотой 15,7% ($n=85$) и 10,1% ($n=55$) соответственно. У большинства пациенток (81,5%) выявлялась одна группа высокоонкогенных генотипов, тогда как сочетание двух и более групп регистрировалось значительно реже. Сумма процентов превышает 100%,

поскольку у 12,5% женщин выявлялось несколько групп высокоонкогенных генотипов одновременно, при этом отмечена комбинация от 2-х до 4-х типов ВПЧ.

На следующем этапе согласно протоколу для проведения сортировки рекомендована кольпоскопия или визуальный осмотр с помощью 5% уксусной кислоты (ВУК). Ввиду наличия кольпоскопа только в семейной поликлинике (СП) №2, пациенткам данной поликлиники триаж проводился с помощью кольпоскопии. Во всех остальных поликлиниках проводился ВУК, при необходимости направлялись на кольпоскопию в СП №2. Оценка состояния шейки матки на кольпоскопии проводилась по Шведской шкале.

На этапе сортировки триаж показал нормальное состояние шейки матки у 225 пациенток, что составило 41,5%. Отказ от дальнейшего обследования получен у 4 пациенток, что составило 0,7%.

Согласно рекомендациям пилотного проекта были предусмотрены рекомендации по проведению термической абляции в контексте подхода «screen-and-treat approach» у пациенток с подозрением на CIN2 [9]. Показаниями для проведения термоабляции были: полностью видимый плоско-цилиндрический стык (ПЦС), наличие видимого поражения, которое занимает не более 75% эктоцервикса и его можно полностью закрыть наконечником термокоагулятора, отсутствие подозрения на рак и без проникновения поражения на более 2 мм в эндоцервикальный канал.

У остальных ВПЧ-позитивных женщин по результатам триажа отсутствовали показания к биопсии, в связи с чем им было рекомендовано динамическое наблюдение либо выполнение термоабляции по принципу «скрининг-лечение». Термическая абляция была предложена 90 пациенткам, из которых была проведена 78 (14,4%) пациенткам и 12 (2,2%) пациенток отказались от проведения процедуры.

Из 542 ВПЧ положительных пациенток с подозрением на CIN 2+ (67 женщин, 12,4%) были направлены для дальнейшего обследования в областной онкодиспансер Ташкентской области, из них 8 женщин отказались от дальнейшего обследования. Всем пациенткам (57 женщин) произведена биопсия шейки матки с последующим гистологическим анализом, диагноз интраэпителиальная цервикальная неоплазия (CIN) устанавливался в соответствии с общепринятой гистологической классификацией. Перед проведением биопсии шейки матки всем пациенткам проводилось обследование на сифилис, вирусные гепатиты В и С и ВИЧ-инфекцию. Две пациентки (0,4%) были направлены на дополнительное обследование для уточнения диагноза. Результаты гистологического анализа представлены в таблице №2.

Таблица №2. Результаты гистологического анализа биопсионного материала

№	Гистологический диагноз	Количество женщин, n	Количество женщин, %
1	CIN1	17	3,1
2	CIN2	18	3,3
3	CIN3 (включая CIS)	10	1,8
4	Инвазивный рак шейки матки	2	0,4
5	Хронический эндоцервицит	7	1,3
6	Полип шейки матки	3	0,6

По данным гистологического исследования клинически значимые поражения шейки матки (CIN2+) были выявлены у 30 (5,5%) ВПЧ-позитивных женщин, включая CIN2 – 18 случаев, CIN3 (включая CIS) – 10 и инвазивный рак шейки матки – 2 случая.

Обсуждение. Анализ частоты распространенности ВПЧ (9,4%) показал аналогичные результаты с исследованием в Пекине (9,9%) и значительно ниже, чем в Китайской Республике (16,8%) [10]. Исследования, проведенные в Республике Каракалпакстан, показывают распространенность ВПЧ высокоонкогенного типа в 6,8% [3].

Оценка распространенности CIN2+ среди женщин с положительным тестом на ВПЧ высокоонкогенного риска была значительно выше в исследовании в Китае (18,8% - 420/2240) в сравнении с данным исследованием (5,5% - 30/542) [10]. При этом диапазон распространенности в Европе среди женщин, проходящих скрининг шейки матки, составлял 0,1–2,4%, что значительно ниже показателей данного исследования [8]. Таким образом, частота распространенности значимых поражений шейки матки во многом зависит от скрининговых программ, проводимых в стране. Согласно данным многочисленных исследований, частота CIN2+ будет снижаться в странах, где кроме организованного скрининга проводится и вакцинация против ВПЧ [5, 6, 7, 9].

Для повышения эффективности организованного скрининга необходимо иметь готовность на всех этапах сортировки, лечения и наблюдения. Следует отметить, что при проведении данного исследования имелись определенные ограничения для полного охвата скринингом. К ограничениям настоящего исследования следует отнести недостаточную подготовку специалистов первичного звена по вопросам кольпоскопии, ограниченную доступность оборудования для проведения биопсии и эндоцервикального кюретажа на первичном звене, отсутствие патоморфологической службы в г.Чирчик, а также территориальная удаленность специализированного онкологического учреждения. Указанные факторы могли повлиять на полноту маршрутизации пациенток и выявляемость предраковых поражений.

Несмотря на наличие данных проблем, выявляемость предраковых заболеваний и рака шейки матки составила 5,5% от числа ВПЧ-позитивных женщин, из которых были 2 случая инвазивного рака шейки матки. Вследствие чего для внедрения стратегий профилактики рака шейки матки рекомендуется решение поставленных задач перед скринингом. Учитывая данные особенности проведения проекта, было рекомендовано и запланировано провести тур по ретестированию на ВПЧ женщин г.Чирчик через 12-24 месяцев.

Заключение. Организованный ВПЧ-скрининг с использованием тестирования на высокоонкогенные типы ВПЧ продемонстрировал высокую эффективность в выявлении клинически значимых поражений шейки матки. Среди ВПЧ-позитивных женщин CIN2+ были диагностированы у 5,5%, включая два случая инвазивного рака шейки матки. Полученные результаты подтверждают перспективность внедрения организованных программ ВПЧ-скрининга в практику здравоохранения Республики Узбекистан и могут служить основой для масштабирования подобных программ с учетом выявленных организационных особенностей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Всемирная организация здравоохранения. Вирус папилломы человека и рак шейки матки. ВОЗ; 2022. [https://www.who.int/en/newsroom/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/en/newsroom/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer)
2. Дамирова К.Ф., Бебнева Т.Н. Цервикальный скрининг // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 3. Приложение. С. 87–92. doi: 10.24411/2303-9698-2019-13912
3. Иноятова Н.М., Ахмедова М.П., Арифжанова Д.Б., Зарипова Ш.Х. Итоги первого тура пилотного проекта по скринингу на рак шейки матки в Республике Каракалпакстан // Журнал репродуктивного здоровья и уро-нефрологических исследований. - 2023г. - №3. - стр. 108-113
4. Клинышкова Т.В. Стратегии цервикального скрининга: современный взгляд. Российский вестник акушера-гинеколога. 2023;23(4):20–26. <https://doi.org/10.17116/rosakush20232304120>

5. Baldauf J.J., M. Fender, C. Bergeron, E. Marrer, M. Velten, P. Pradat, M. Arbyn Cervical morbidity in Alsace, France: results from a regional organized cervical cancer screening program. *Eur J Cancer Prev*, 28 (1) (2019), pp. 33-39
6. Gargano JW, Stefanos R, Dahl RM, et al. Trends in Cervical Precancers Identified Through Population-Based Surveillance — Human Papillomavirus Vaccine Impact Monitoring Project, Five Sites, United States, 2008–2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2025;74:96–101. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7406a4>
7. Goetgebuer R.L.K., J.E. Aitken, C.A. Dijkstra, G. Hoentjen, F. de Boer, et all. Increased risk of high-grade cervical neoplasia in women with inflammatory bowel disease: a case-controlled cohort study. *J Crohns Colitis*, 15 (9) (2021), pp. 1464-1473
8. Sabale U, Reuschenbach M, Takyar J, Dhawan A, Hall A, et all. Epidemiological, economic and humanistic burden of cervical intraepithelial neoplasia in Europe: A systematic literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X*. 2024 Dec 12;25:100360. doi: 10.1016/j.eurox.2024.100360.
9. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
10. Zhao FH, Lewkowitz AK, Hu SY, Chen F, Li LY, Zhang QM, Wu RF, Li CQ, et all. Prevalence of human papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasia in China: a pooled analysis of 17 population-based studies. *Int J Cancer*. 2012 Dec 15;131(12):2929-38. doi: 10.1002/ijc.27571.