

*И.Р. Миннихметов, М.В. Забелин, И.Г. Ольков, Р.И. Хусаинова*

## **Пилотный проект по скринингу рака шейки матки с применением ВПЧ-тестирования**

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республиканский медико-генетический центр, г. Уфа

Проведено обобщение результатов масштабного пилотного проекта по ВПЧ-тестированию методом двойного гибридного захвата (digene HC2 HPV DNA Test) 28928 женщин в Республике Башкортостан. Частота инфицирования ВПЧ высокого риска (ВР) в исследуемом регионе России составила 10,6%, средний уровень вирусной нагрузки составил 319,97 отношения RLU/COV в общей выборке, что соответствует высокой вирусной нагрузке (более  $3 \times 10^7$  геномных эквивалентов). У 5,4% ВПЧ позитивных женщин выявлена патология шейки матки, рак шейки матки на ранних стадиях выявлен у 21 (0,69%) женщины (20 cancer in situ и 1 cancer IA).

**Ключевые слова:** рак шейки матки, вирус папилломы человека, ВПЧ тестирование, вирусная нагрузка, дисплазия шейки матки

### **Введение**

Рак шейки матки (РШМ) занимает 2-е место по частоте среди злокачественных новообразований органов репродуктивной системы, уступая лишь раку молочной железы, и относится к группе онкологических заболеваний с установленной этиологией [1]. Причиной заболевания практически в 100% случаев является вирус папилломы человека (ВПЧ), который также вовлечен в развитие и других видов рака нижних отделов половых путей и аногенитальных онкологических заболеваний, из которых рак шейки матки является наиболее распространенным [2]. Злокачественная трансформация эпителия шейки матки является непрерывным процессом, развивающимся на протяжении десятков лет, и своевременное выявление ВПЧ позволяет предотвратить дальнейшее развитие РШМ и неблагоприятный исход заболевания.

Одним из путей снижения смертности от злокачественных новообразований является массовый скрининг — выявление бессимптомного онкологического заболевания путем регулярных профилактических осмотров. Перспективным и современным направлением совершенствования скрининговых программ является внедрение новых технологий и методов

исследований. После установления роли ВПЧ вируса папилломы человека в цервикальном канцерогенезе во многих странах стали активно включать тестирование на ВПЧ высоко-го онкогенного риска в программы скрининга РШМ [3]. В ряде проспективных исследований продемонстрировано, что отрицательный ВПЧ-тест прогнозирует отсутствие РШМ в течение следующих 5 лет. Наблюдения последних лет показали, что использование только ВПЧ-теста в качестве скринингового метода у женщин старше 25 лет имеет равнозначную эффективность по сравнению с гибридным скринингом, при котором в возрасте 25-29 лет проводят только цитологическое исследование, а в группе старше 30 лет дополнительно выполняют ВПЧ-тест [4].

С учетом высокой распространенности РШМ и факта, что ВПЧ-тестирование является эффективным методом для ранней диагностики предраковых и раковых заболеваний шейки матки, в Республике Башкортостан была разработана и внедрена региональная скрининговая программа, которая была осуществлена на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республиканского медико-генетического центра (ГБУЗ РМГЦ).

Целью данной работы является обобщение результатов пилотного проекта по скринингу РШМ методом ВПЧ-тестирования в Республике Башкортостан и оценка эффективности проведенных исследований.

### **Материалы и методы**

Всего обследовано 29 438 женщин в возрасте 30-39 лет, отбор материала для исследования осуществлялся при проведении профилактических осмотров, ВПЧ-тестирование проводилось за счет средств регионального фонда обязательного медицинского страхования.

Исследование проводилось централизованно в лаборатории молекулярно-генетической диагностики ГБУЗ РМГЦ. Биоматериал из 14 медицинских организаций доставлялся в соответствии с маршрутизацией проекта.

Забор материала осуществлялся из шейки матки с помощью цервикальных щеток/шпателей во флаконы (виалы) (Digene cervical sampler).

В качестве технологии ВПЧ-тестирования использован метод гибридного захвата (digene HC2 HPV DNA Test), который заключается в связывании вирусной ДНК с РНК-

зондом с последующим захватом полученного гибрида моноклональными антителами и хемилюминесцентной детекцией образуемых комплексов. В работе использован набор реагентов digene HC2 High-Risk HPV DNA Test производства QIAGEN GmbH (Германия) для обнаружения *in vitro* 13 типов вируса высокого канцерогенного риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) с определением суммарной вирусной нагрузки. Интенсивность свечения измерялась на люминометре и выражалась в условных единицах свечения (Relative Light Units=RLU). На присутствие ДНК-ВПЧ в образце указывали результаты анализа (выраженные в RLU), эквивалентные величине порогового контроля (Cutoff Value =COV) или превышающие ее. Величины RLU ниже COV свидетельствовали либо об отсутствии в образце специфических ДНК ВПЧ, либо о таком количестве молекул ДНК, которое не превышает порога чувствительности метода. Уровень COV соответствует следующей концентрации ВПЧ = 1 пг/мл или  $10^5$  копий/мл или 5000 копий/тест. При величине отношения  $RLU/COV \geq 1,0$  образцы считались положительными, при величине отношения  $RLU/COV < 1,0$ , образцы считались отрицательными.

Цитологические исследования соскобов эпителия цервикального канала, кольпоскопия и биопсия проводились по месту прикрепления пациентов. Гистологический анализ биопсийного материала осуществлялся в Республиканском клиническом онкологическом диспансере.

Использованы стандартные методы описательной статистики и пакет программ Excel, Statistica 6.0, таблицы сопряженности 2x2.

### Результаты исследования

Для реализации проекта были разработаны мероприятия информационного, организационного, диагностического, профилактического характера, нацеленные на раннее выявление бессимптомных предраковых и раковых заболеваний шейки матки среди женщин, обратившихся в женские консультации в рамках ежегодных профилактических осмотров. Была разработана маршрутизация и организована доставка биоматериала в лабораторию молекулярно-генетической диагностики ГБУЗ РМГЦ из 14 медицинских организаций г. Уфы. Скрининг имел

двухэтапный характер. На 1 этапе проводился ВПЧ-тест мазка шейки матки и цитологическое исследование мазка шейки матки по методу Папаниколау (ПАП-тест), на 2 этапе при положительном результате ВПЧ-теста проводилась кольпоскопия, биопсия и гистологический анализ биоптатов.

В рамках пилотного проекта проведено исследование 28928 женщин, основной возрастной диапазон составил 30-39 лет — 96,1%, другие возрастные категории — 4,9% (табл. 1). В общей выборке частота ВПЧ-положительных женщин составила 10,6%, при этом наибольшая частота инфицирования выявлена среди женщин моложе 30 лет, достигая 24,9%. В группе женщин 30-39 лет частота ВПЧ высокого онкогенного риска составила 10,3%, тогда как в старшей возрастной группе не превысила 8,1%.

Использованная нами технология digene HC2 HPV DNA Test позволяла не только выявлять ВПЧ-положительных женщин, но и оценить клинически значимый уровень инфицирования вирусом папилломы человека — вирусную нагрузку, рассчитанную путем оценки количества вирусных частиц в определенном объеме биологической жидкости зараженного организма.

При правильном и стандартизированном заборе клинического материала вирусная нагрузка до  $10^3$  ГЭ (геномных эквивалентов), приходящихся на 100000 клеток человека (логарифмическое исчисление), считается клинически малозначимой, так как практически не встречается при РШМ и тяжелой дисплазии. Вирусная нагрузка до  $10^5$  ГЭ считается средней нагрузкой, свыше этих значений — высокая вирусная нагрузка.

В использованной нами методике уровень вирусной нагрузки 1 (величина отношения  $RLU/COV$ ) соответствует  $10^5$  копий ДНК ВПЧ в 1 мл,  $10-10^6$ ,  $100-10^7$ ,  $1000-10^8$  копий геномов ВПЧ.

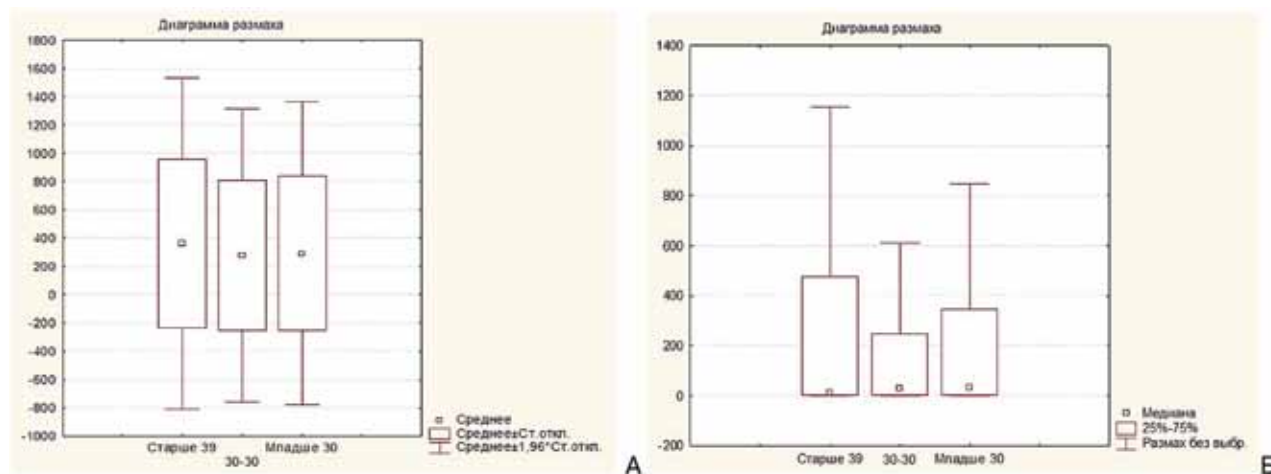


Рис. 1. Диаграммы распределения вирусной нагрузки ВПЧ в группах женщин в зависимости от возраста. А – средние значения, Б – медиана значений

**Таблица 1. Характеристика исследованной выборки и частота ВПЧ-инфицирования с учетом возраста женщин и вирусной нагрузки**

Диапазон лет	Всего		ВПЧ-позитивные абс. число (частота)	Вирусная нагрузка величина отношения RLU/COV*				В среднем
	абс.	частота		До 10	До 100	До 1000	>1000	
				абс. (частота)	абс. (частота)	абс. (частота)	абс. (частота)	
Старше 39 лет	520	0,018	42 (0,081)	15 (0,357)	13 (0,310)	6 (0,143)	8 (0,190)	361,1
30-39 лет	27809	0,961	2865 (0,103)	1007 (0,352)	829 (0,289)	739 (0,258)	290 (0,101)	287,9
Младше 30 лет	599	0,021	149 (0,249)	42 (0,282)	45 (0,302)	47 (0,315)	15 (0,101)	310,9
Всего	28928	1	3056 (0,106)	1064 (0,348)	887 (0,290)	792 (0,315)	313 (0,102)	319,97

\* При величине отношения RLU/COV  $\geq 1,0$  образцы считаются позитивными, при величине отношения RLU/COV  $< 1,0$  образцы считаются негативными

**Таблица 2. Результаты дополнительных диагностических исследований**

	ВПЧ-позитивные	Повторно осмотрены	Подозрительные цитологические результаты	Проведено кольпоскопий	Аномальная кольпоскопическая картина	Проведено биопсий
абс. число	3056	2711	175	2711	156	174
%	100,0	88,7	6,5	100,0	5,8	6,4

**Таблица 3. Выявленная патология шейки матки по результатам биопсии**

Всего 174	Фоновые состояния	CIN I	CIN II	CIN III	Cancer in situ	Cancer IA
абс. число	88	22	11	24	20	1
%	50,6	12,6	6,3	13,8	11,5	0,6

Средний уровень вирусной нагрузки составил 319,97 в общей выборке, что соответствует высокой вирусной нагрузке (более  $3 \times 10^7$ ), наиболее высокое значение — 361,1 выявлено в группе женщин более 39 лет, а самое низкое значение — 287,9 — в возрастной группе 30-39 лет.

Мы разделили величину вирусной нагрузки на четыре категории и провели сравнительный анализ между различными возрастными группами женщин и величиной отношения RLU/COV. Оказалось, что более  $10^8$  копий ДНК онкогенных типов вируса папилломы человека чаще встречается у женщин старше 39 лет (у 19%), тогда как у женщин младшего возраста не превышает 10,1% (табл. 1), наибольшие различия выявлены между группами 30-39 лет и более 39 лет ( $\chi^2=3,583$ ,  $p=0,058$ ), однако различия не достигли статистической значимости. Обнаружены статистически значимые различия при сравнении групп женщин возрастом более 39 лет и менее 30 лет с уровнем вирусной нагрузки от 100 до 1000 RLU/COV ( $10^6-10^7$  копий ВПЧ) ( $\chi^2=4,842$ ,  $p=0,028$ ). Учитывая отсутствие однозначных статистически значимых закономерностей уровня вирусной нагрузки с возрастом ВПЧ-позитивных женщин, мы провели оценку распределения вирусной нагрузки ВПЧ в группах женщин в зависимости от возраста по средним значениям и медиане (рис. 1).

Оказалось, что средние значения во всех группах приблизительно равны и находятся в середине диапазона возможных вариантов (рис. 1 А). При этом медианы в каждой группе невысоки, и 2–3 квартильный интервал (25-75 % результатов) покрывает также сравнительно небольшие значения. Из этого можно сделать вывод о выраженной асимметричности распределения значений в группах обследованных, и наличие «выбросов» — крайне высоких значений у отдельных лиц.

Из 3056 ВПЧ-позитивных женщин повторно были осмотрены гинекологом 2711 (88,7%) человек, всем проведены кольпоскопия и биопсия. В группе риска были сопоставимы подозрительные цитологические результаты (6,5%) (ASC-US и ASC-H — 133 (4,9%), LSIL и HSIL — 39 (1,4%), атипии и карциномы — 3 (0,1%)) и аномальные варианты кольпоскопической картины (5,8%), биопсия проведена в 99,4% из этих случаев (табл. 2).

В результате проведенной биопсии и гистологических исследований у 95,4% из 174 ВПЧ-позитивных женщин были выявлены различные патологии шейки матки: РШМ у 21 (12%) (20 cancer in situ и 1 cancer IA) и дисплазия шейки матки различной степени проявления у 54 (31%) женщин (табл. 3).

Среди женщин с установленным РШМ в основном наблюдался высокий уровень вирусной

нагрузки — в среднем 548,77 RLU/COV, однако разброс в значениях был довольно большим: от 4,14 до 1637,88. Результаты ПАП-теста в данной группе женщин только в одном случае показали вероятность плоскоклеточного ороговевающего рака, в одном — атипию неясного генеза, в остальных случаях варианты дисплазии или нормальную цитологическую картину. Кольпоскопия также не обнаружила РШМ в большинстве случаев, и только гистологический анализ биопсийного материала позволил установить диагноз заболевания.

В целом среди всех ВПЧ-положительных женщин у 166 выявлена патология шейки матки, что составило 5,4%, они все взяты на учет и находятся под наблюдением участковых гинекологов, рак шейки матки на ранних стадиях выявлен у 21 (0,69%) женщины, проведены радиоволновые эксцизии и конизации шейки матки.

Таким образом, масштабный пилотный проект по ВПЧ-тестированию женщин в Республике Башкортостан показал эффективность данной технологии скрининга для ранней диагностики РШМ и впервые выявил частоту инфицирования ВПЧ в исследуемом регионе России.

### Обсуждение

В большинстве развитых стран мира за последние три десятилетия показатели заболеваемости и смертности женщин от РШМ имеют тенденцию к снижению, благодаря планомерной работе скрининговых программ и своевременному лечению [5]. Многочисленные исследования, подтвердившие этиологическую роль ВПЧ в развитии цервикальной злокачественной трансформации, позволили таким странам как США, Австралия, Нидерланды, Италия и ряда других стран включить идентификацию ДНК ВПЧ высоких онкогенных типов в национальные скрининговые программы в качестве первичного теста диагностики РШМ.

В России с 2017 г. вступили в силу клинические рекомендации «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики» [17], которые предусматривают использование цитологического метода в сочетании с ВПЧ-тестом у женщин старше 30 лет, участвующих в цервикальном скрининге. Однако ВПЧ-тестирование не входит в стандарты оказания медицинской помощи при проведении профилактических осмотров у женщин и не является обязательным.

Распространенность ВПЧ в разных популяциях определяется как медицинскими, так и немедицинскими факторами: географическим положением, социально-экономическим уровнем региона, возрастом пациенток, методами кон-

трацепции и т.д. Исследования, проведенные в других регионах, выявили несколько большую распространенность ВПЧ-инфекции: 36,7% — в Кемеровской области, 49,4% — Томской области, 38,2% — в Республике Тыва [6], по сравнению с проведенным нами исследованием. Данный факт, вероятно, обусловлен более молодым возрастом пациенток, включенных в эти исследования, а также разными методологическими подходами [6]. В нашем исследовании скрининг проводился у условно здоровых женщин при проведении профилактических осмотров, без клинических проявлений патологии шейки матки. По данным литературы удельный вес ВПЧ-положительных пациенток в возрастной группе менее 25 лет существенно выше (около 30%), чем среди женщин старшего возраста (25-34 лет — около 12%, 35-44 лет — около 6%, 45-65 лет — менее 5%) [6].

В настоящее время общая эффективность цитологического теста Папаниколау все чаще подвергается сомнению. Данные литературы, а также результаты нескольких метаанализов, показывают, что тест Папаниколау не обнаруживает в среднем 50% клинически значимых предраковых и раковых заболеваний. Кроме того, остается проблемой субъективная интерпретация мазков Папаниколау, зависящая от квалификации цитолога и уровня нагрузки на специалиста. Таким образом, из-за ограничений цитологического тестирования, на первый план выходят молекулярные тесты скрининга ВПЧ. Исследования показывают, что скрининговые тесты на наличие ДНК ВПЧ в отдельности или с сопутствующим цитологическим тестированием демонстрируют лучшие результаты для выявления предраковых изменений.

Сегодня РШМ входит в число наиболее распространенных форм онкологических заболеваний у женщин во всем мире, знания о патогенезе, а также концепции о профилактике и лечении РШМ быстро развиваются. Как и многие другие виды злокачественных новообразований, РШМ является хроническим комплексным заболеванием, вызываемым сочетанием наследственных генетических и внешних факторов окружающей среды.

Несмотря на то, что ВПЧ относится к основному фактору, приводящему к РШМ, большинство инфекций являются временными и могут быть спонтанно элиминированы иммунной системой организма. Это подтверждается тем фактом, что 60% инфекций ВПЧ регрессируют спонтанно в течение 1 года и 90% регрессируют в течение 2 лет [6, 9].

При персистирующей инфекции ВПЧ требуются десятилетия для прогрессирования РШМ. Длительное временное окно, в течение

которого развивается заболевание, предоставляет прекрасную возможность для клинического вмешательства. В этом аспекте развитие онкологического процесса идет по пути формирования многофакторного заболевания, где помимо самой этиологической причины (наличие вирусной инфекции), для развития заболевания необходимы дополнительные факторы, в качестве которых могут выступать другие неблагоприятные факторы среды (курение, алкоголь), а также специфический генетический профиль и эпигенетические нарушения. Таким образом, на первый план выходят поиски наследственных генетических и эпигенетических факторов риска, поскольку они позволят лучше понять взаимодействия между организмом и вирусом, а также общее этиологическое понимание канцерогенеза шейки матки.

Доказательствами влияния генетических факторов, способствующих канцерогенезу шейки матки, могут быть состояния, которые характеризуются ВПЧ-инфицированностью и высоким риском развития РШМ: гипогаммаглобулинемия, различные иммунодефицитные состояния, синдром миелокатексиса, а также синдромом наследственного неполипозного колоректального рака (синдром Линча).

Первые исследования предрасположенности к РШМ были сосредоточены на генах семейства HLA (Human leukocyte antigens) — человеческие лейкоцитарные антигены, или система тканевой совместимости человека — группа антигенов гистосовместимости человека (МНС). В нескольких работах было показано увеличение относительного риска РШМ для генотипов МНС DQB1\*0303 и DQB1\*0604, и снижение относительного риска для DQB1\*0201 и гетерозигот DQB1\*0301 / \*0501 у афроамериканских женщин [7]. В дальнейшем, в различных популяциях мира для многих вариантов генов МНС была обнаружена корреляция с РШМ [8]. В настоящее время, появляются исследования, указывающие на потенциально важную роль генетических вариантов, которые участвуют в регуляции клеточного цикла, апоптоза, пролиферации и дифференцировке клеток, репарации ДНК. Однако, мы до сих пор мало знаем о том, как генетическая предрасположенность связана с прогрессированием РШМ. Поэтому необходимо расширение функциональных исследований для понимания возможных механизмов генетической предрасположенности к РШМ.

Соматические мутации, возникающие в геноме в ходе ВПЧ-индуцированного развития рака, также являются важным аспектом изучения канцерогенеза шейки матки. Анализ мутаций ДНК играет важную роль в выявлении различий между раковыми и не раковыми тканями,

а также в определении диагностических и терапевтических подходов. На сегодняшний день, используя методы секвенирования следующего поколения (NGS), выявлен геномный ландшафт РШМ, обнаружены как известные, так и новые частые мутации. В ряде работ было показано, что характерными мутациями для плоскоклеточной карциномы являются EP300 (16%), FBXW7 (15%), PIK3CA (14%), HLA-B (9%) и p53 (9%), тогда как для аденокарциномы идентифицированы мутации генов PIK3CA (16%), ELF3 (13%), KRAS (8%) и CBFB (8%) [9]. Goia-Ruşanu et al. обнаружили, что у пациентов с разным цитологическим статусом выявляются мутации в области D-петли митохондриальной ДНК [10]. Определение мутаций имеет важное прикладное значение, т.к. они могут использоваться в качестве потенциальных ранних скрининговых биомаркеров РШМ.

Другим прикладным значением изучения мутационного статуса является определение прогноза у пациентов с РШМ. Мутации генов SNEK1, E124, PTCH1 и ATM принадлежащие к семейству PI3 / PI4-киназ, а также ген-супрессор опухолей CADM1 являются предиктором плохого прогноза [11]. Мутации генов ATM и CADM1 могут прогнозировать раннюю инвазивность опухоли [11]. У пациентов с мутацией гена PIK3CA может наблюдаться снижение частоты метастазирования. Так в исследовании с участием 771 пациента из Китая, наличие мутации PIK3CA значительно улучшила трехлетнюю безрецидивную выживаемость пациентов [12], а у пациентов с мутациями KRAS наблюдалось явное снижение безрецидивной выживаемости [13].

Помимо генетических факторов в последнее время пристальное внимание уделяется эпигенетическим механизмам развития онкологических заболеваний. Распространенным эпигенетическим механизмом ВПЧ-индуцированного канцерогенеза является метилирование ДНК. Эпигеномный профиль ВПЧ, как экзогенный патоген, может иметь важное клиническое значение. С помощью метода пиросеквенирования было обнаружено, что РШМ связан с метилированием областей L1, L2 и E2 / E4 в геноме HPV16 [14]. Другое исследование показало значительно повышенный уровень метилирования ДНК в области E2, L1 и L2 в цервикальной интраэпителиальной неоплазии 3 степени (CIN3 +), чем при транзитной инфекции для типов ВПЧ 18, ВПЧ 31 и ВПЧ 45 [15].

Известно, что E6 и E7 участки ДНК ВПЧ высокого риска напрямую связаны с функциями ДНК-метилтрансферазы, которые являются ключевыми ферментами, ответственными за метилирование ДНК. Это свидетельствует о том, что

онкогены ВПЧ связаны с метилированием генов человека. Во время прогрессирования злокачественного новообразования локальное гиперметилирование CpG островков в промоторных областях генов-супрессоров опухоли может привести к их пониженной экспрессии. В исследованиях было показано, что уровень метилирования был положительно коррелирован с тяжестью как CINs, так и РШМ. Данное обстоятельство позволило создать новые высокочувствительные молекулярные методы диагностики РШМ на основе определения профиля метилирования образцов пациентов с РШМ [16]. Таким образом, измененная картина метилирования ДНК для ВПЧ высокого риска и ряда генов человека могут служить потенциальными биомаркерами развития злокачественной опухоли, и таким образом, могут применяться для скрининга и диагностики рака шейки матки.

### Заключение

Таким образом, внедрение новых скрининговых и профилактических технологий, при помощи простых и стандартизованных методов, показывает эффективные результаты, направленные на снижение заболеваемости и смертности женщин. Успешный опыт реализации пилотного проекта в Республике Башкортостан позволяет рекомендовать внедрение ВПЧ-тестирования в обязательный этап диспансеризации населения как более эффективный скрининг с точки зрения клинико-экономического аспекта. Вместе с тем необходимо проведение дальнейших мероприятий по мониторингу и дальнейшему дообследованию ВПЧ-позитивных пациентов в прикрепленных медицинских организациях с созданием реестра ВПЧ-положительных пациентов и контролем за движением онкоскрининга. Также необходимо продолжить начатую работу по проведению семинаров, обучающих мастер-классов, конференций для медицинских работников с целью повышения уровня информатизации, сотрудничества и преемственности между медицинскими организациями.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### ЛИТЕРАТУРА

- Arbyn M., Weiderpass E., Bruni L. et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health*. 2020 Feb;8(2):e191-e203.
- Байрамова Г.Р., Баранов И.И., Ежова Л.С. и др. Плодсколеточные интраэпителиальные поражения шейки матки: возможности ранней диагностики и тактики ведения пациенток. *Доктор.Ру*. 2019,11(166):61-67. doi: 10.31550/1727-2378-2019-166-11-61-67 [Bairamova G.R., Baranov I.I., Ezhova, L.S. et al. Squamous Intraepithelial Cervix Lesions: Possible Early Diagnostics and Management. *Doctor.Ru*. 2019,11(166):61-67. doi:10.31550/1727-2378-2019-166-11-61-67. (in Russ.)].
- Профилактика рака шейки матки. Руководство для врачей. Под ред. Сухих Г.Т., Прилепская В.Н. М.: МЕДпрессинформ, 2012:192. [Prevention of cervical cancer: a guide for doctors. Sukhikh G.T., Prilepskaya V.N. ed. 3rd ed. M.: MEDpress-inform, 2012:190. (in Russ.)].
- Белокриницкая Т.Е., Туранова О.В., Фролова Н.И. Сравнительная оценка прогностической ценности самостоятельного и врачебного забора материала для ВПЧ-теста. *Гинекология*, 2018;2:51-54 [Belokrinitckaya T.E., Turanova O.V., Frolova N.I. Purpose of the study. Evaluate the prognostic value of an independent and medical fence of the vaginal discharge for the HPV test. *Gynecology*. 2018;20(2):51-54. doi: 10.26442/2079-5696\_2018.2.51-54 (in Russ.)].
- Туранова О.В., Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И. и др. Современный подход к первичному цервикальному скринингу (обзор литературы). *Acta Biomedica Scientifica*. 2018;3(3):47-53 [Turanova O.V., Belokrinitckaya T.E., Frolova N.I. et al. Modern approach to primary cervical cancer screening (literature review). *Acta Biomedica Scientifica*. 2018;3(3):47-53. doi:10.29413/ABS.2018-3.3.7. (in Russ.)].
- Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Туранова О.В. и др. Результаты тестирования на вирус папилломы человека при самостоятельном и врачебном заборе материала. *Consilium Medicum. Акушерство и гинекология*. 2017;19(1):56-62 [Belokrinitckaya T.E., Frolova N.I., Turanova O.V. et al. Results of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples. *Gynecology*. 2017;19(1):56-62 (in Russ.)].
- Gregoire L., Lawrence W.D., Kukuruga D. et al. Association between HLA-DQB1 alleles and risk for cervical cancer in African-American women. *Int. J. Cancer*. 1994;57:504-507.
- Odunsi K., Terry G., Ho L. et al. Association between HLA DQB1 \* 03 and cervical intra-epithelial neoplasia. *Mol. Med*. 1995;1:161-171.
- Ojesina A.I., Lichtenstein L., Freeman S.S. et al. Landscape of genomic alterations in cervical carcinomas. *Nature*. 2014;506:371-375.
- Goia-Rusanu C.D., Iancu I.V., Botezatu A. et al. Mitochondrial DNA mutations in patients with HRHPV-related cervical lesions. *Roum. Arch. Microbiol. Immunol*. 2011;70:5-10.
- Dockter J., Schroder A., Eaton B. et al. Analytical characterization of the APTIMA HPV Assay. *J. Clin. Virol*. 2009;45(Suppl 1):S39-S47.
- Xiang L., Jiang W., Li J. et al. PIK3CA mutation analysis in Chinese patients with surgically resected cervical cancer. *Sci. Rep*. 2015;5:14035.
- Wegman P., Ahlin C., Sorbe B. Genetic alterations in the K-Ras gene influence the prognosis in patients with cervical cancer treated by radiotherapy. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2011; 21:86-91.
- Mirabello L., Sun C., Ghosh A., Rodriguez A.C. et al. Methylation of human papillomavirus type 16 genome and risk of cervical precancer in a Costa Rican population. *J. Natl Cancer Inst*. 2012;104:556-565.

15. Wentzensen N., Sun C., Ghosh A. et al. Methylation of HPV18, HPV31, and HPV45 Genomes and Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3. *JNCI*. 2012;104:1738-1749.
16. Lando M., Fjeldbo C.S., Wilting S.M. et al. Interplay between promoter methylation and chromosomal loss in gene silencing at 3p11-p14 in cervical cancer. *Epigenetics*. 2015;10:970–980.
17. Адамян Л.В., Артымук Н.В., Ашрафян Л.А. и др. Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака. Клинические рекомендации. М., 2017:54 [Adamyan L.V., Artyumuk N.V., Ashrafyan L.A. et al. Benign tumors and precancerous lesions of the cervix from the position of cancer prevention. Guidelines. М., 2017: 54 (in Russ.)].

Поступила в редакцию 19.08.2020 г.

*I.R. Minniakhmetov, M.V. Zabelin, I.G. Olkov,  
R.I. Khusainova*

**Pilot project for screening cervical cancer  
using HPV testing**

Governmental Budgetary Public Health Institution  
Republican Medical Genetics Center, Ufa

The results of a large-scale pilot project on HPV-testing by the Hybrid Capture technology (digene HC2 HPV DNA Test) of 28928 women in the Republic of Bashkortostan were summarized. The frequency of high-risk HPV infection in the studied region of Russia was 10.6%, the average viral load was 319.97 RLU / COV ratio in the total sample, which corresponds to a high viral load (more than  $3 \times 10^7$  genomic equivalents). In 5.4% of HPV-positive women, cervical pathology was revealed, cervical cancer in the early stages was detected in 21 (0.69%) women (20 cancer in situ and 1 cancer IA).

Key words: cervical cancer, human papillomavirus, HPV-testing, viral load, cervical dysplasia