



© Н.А. Мухсинзода¹, Б.У. Баротова², Г.А. Киёбекова³, Р.А. Турсунов²

Первый опыт тестирования на вирус папилломы человека в Республике Таджикистан

¹Государственное учреждение «Республиканский онкологический научный центр», Душанбе, Республика Таджикистан

²Национальная референсная лаборатория, Душанбе, Республика Таджикистан

³Частная лаборатория ООО "Диамед", Душанбе, Республика Таджикистан

© Nilufar A. Muhsinzoda¹, Barno U. Barotova², Gulchehra A. Kiyobekova³, Rustam A. Tursunov²

First Experience of Testing for Human Papillomavirus in the Republic of Tajikistan

¹State institution Republican Oncological scientific center, Dushanbe, the Republic of Tajikistan

²National Reference Laboratory, Dushanbe, the Republic of Tajikistan

³Private laboratory 'Diamed' LLC, Dushanbe, the Republic of Tajikistan

Введение. Заболеваемость, распространенность и смертность от рака шейки матки в Таджикистане имеет тенденцию устойчивого роста. Всемирная организация здравоохранения приняла глобальную стратегию по элиминации рака шейки матки на период до 2030 г. Начиная с 2020 г. для раннего выявления цервикальной интраэпителиальной неоплазии система здравоохранения Республики Таджикистан внедрила визуальный скрининг на национальном уровне. Тестирование на вирус папилломы человека в период активного внедрения скрининга в связи с ограниченными ресурсами используется в качестве дополнительного теста с перспективой его более широкого применения для ВИЧ-инфицированных женщин и для городского населения по мере доступности средств.

Цель. Изучение наиболее распространенных канцерогенных типов вируса папилломы человека среди инфицированных женщин Таджикистана, по данным обращений по поводу цервикальной интраэпителиальной неоплазии шейки матки.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 2 лаборатории страны, которые наладили систему забора, транспортировки и направления образцов материала пациенток с доступом во всех регионах республики. Всего за период с 2017 по 2023 гг. (6 лет) в лабораториях выполнено 271 093 тестов на вирус папилломы человека.

Результаты. Самым распространенным канцерогенным вирусом папилломы человека оказался 16 тип (в 23,3 % наблюдений). В пятерку наиболее часто встречаемых также вошли 18, 31, 53 и 66 типы. Также были обнаружены 52 и 58 типы, но встречались реже первых пяти.

Выводы. Первый опыт внедрения в систему диагностики вируса папилломы человека тестирования для выявления предраковых и раковых заболеваний шейки матки является перспективным направлением. Получены общие данные об инфицированности онкогенными вирусами в стране. Исследование является основой для дальнейшего интегрирования тестирования на вирус папилломы человека в систему скрининга и диагностики рака шейки матки.

Ключевые слова: рак шейки матки; вирус папилломы человека; тестирование; скрининг; цервикальная интраэпителиальная неоплазия шейки матки

Introduction. The incidence, prevalence and mortality of cervical cancer in Tajikistan are increasing steadily. The World Health Organization has adopted a global strategy to eliminate cervical cancer by 2030. Starting from 2020, for early detection of cervical intraepithelial neoplasia, the health system of the Republic of Tajikistan introduced visual screening at the national level. Human papillomavirus testing during the period of active implementation of visual screening is considered as an additional test due to limited resources, with the prospect of its wider use in HIV-infected women and urban populations as funding becomes available.

Aim. To study the most common types carcinogenic types of human papillomavirus among infected women in Tajikistan who present with cervical intraepithelial neoplasia.

Materials and methods. The study involved 2 laboratories in the country, which have established a system of collection, transport and referral of patient samples with access in all regions of the country. 271,093 human papillomavirus tests were performed in the laboratories between 2017 and 2023 (6 years).

Results. The most common carcinogenic human papillomavirus was type 16 (in 23.3 % of observations). Types 18, 31, 53 and 66 were also in the top five. Types 52 and 58 were also detected, but less frequently than the first five.

Conclusion. The first experiences with the introduction into the system of human papillomavirus diagnostics tests for the detection of precancerous and cancerous diseases of the cervix are a promising direction. General data on oncogenic virus infection in the country have been obtained. The study is the basis for further integration of human papillomavirus testing into the system of cervical cancer screening and diagnosis.

Keywords: cervical cancer; human papillomavirus; testing; screening; cervical intraepithelial neoplasia of the cervix

Для цитирования: Мухсинзода Н.А., Баротова Б.У., Киёбекова Г.А., Турсунов Р.А. Первый опыт тестирования на вирус папилломы человека в Республике Таджикистан. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(3): 564-568.-DOI 10.37469/0507-3758-2024-70-3-564-568

For Citation: Nilufar A. Muhsinzoda, Barno U. Barotova, Gulchehra A. Kiyobekova, Rustam A. Tursunov. The first experience of testing for human papillomavirus in the Republic of Tajikistan. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(3): 564-568. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-564-568

✉ Контакты: Мухсинзода Нилуфар Абдукаххоровна, Nilufar.Abdugaffarova@mail.ru

Введение

Заболеваемость, распространенность и смертность от рака шейки матки (РШМ) в Таджикистане имеет тенденцию устойчивого роста. Анализ первичной заболеваемости за последние 10 лет показал, что ежегодно в стране регистрируются 4,7–8,7 новых случаев РШМ на 100 тыс. населения [1], распространенность РШМ по состоянию к началу 2024 г. составила 21,75 на 100 тыс. населения [2]. За последние 10 лет ежегодная смертность от него в стране колебалась в пределах 1,49–2,53 на 100 тыс. населения и составила 59–93 % от числа впервые выявленных больных [3].

Министерство здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан проводит комплексные меры по предупреждению, диагностике и лечению заболевания и является одной из стран, которые приняли глобальную стратегию ВОЗ по элиминации РШМ на период до 2030 г. [4]. Начиная с 2020 г. для раннего выявления цервикальной интраэпителиальной неоплазии система здравоохранения страны внедрила визуальный скрининг на национальном уровне. Тестирование на вирус папилломы человека (ВПЧ) в период активного внедрения визуального скрининга в связи с ограниченными ресурсами отнесено к дополнительным тестам с перспективой его более широкого применения для ВИЧ-инфицированных женщин и для городского населения по мере доступности средств. Цель исследования — изучение наиболее распространенных канцерогенных типов ВПЧ у инфицированных женщин Таджикистана, по данным обращений по поводу цервикальной интраэпителиальной неоплазии шейки матки.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 2 лаборатории страны (Национальная референсная лаборатория и частная лаборатория ООО «Диамед»), которые наладили систему забора, транспортировки и направления, полученных у пациенток образцов материала, с доступом во всех регионах республики. Всего за период с 2017 по 2023 г. (6 лет) в обеих лабораториях выполнено 271 093 ВПЧ тестов.

Метод выявления онкогенных типов ВПЧ, основанный на исследовании ДНК при полимеразной цепной реакции (ПЦР) является одним

из самых популярных используемых тестов в качестве скрининга, так и ко-теста (дополнительного). Согласно последним данным, чем тяжелее степень дисплазии, тем выше достоверность клинического определения вирусной нагрузки [5]. Кроме этого, ВПЧ тестирование дает дополнительные возможности при дифференциальной диагностике дисплазий легкой степени (CIN I).

ВПЧ тестирование проводится методом: ПЦР Real Time при использовании амплификатора Rotor Gene Q 5 plex. Тестирование проводится с использованием набора «АмплиСенс ВПЧ ВКР генотип-FL» вариант FRT, для выявления и дифференциации ДНК вирусов высокого канцерогенного риска (ВКР) 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 типов в комплекте с набором экстракции ДНК «ДНК-сорб-АМ». Стоимость исследования — 365 сомони (3 065 руб.).

Также использовался набор АмплиСенс® ВПЧ ВКР СКРИН-ТИТР-FL для выявления и количественного определения ДНК ВПЧ двух основных филогенетических групп — А7, А9, которые включают следующие 10 типов: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 58, 59, а также ДНК ВПЧ 51 (группа А5) и 56 (группа А6) типов в комплекте с набором экстракции ДНК «ДНК-сорб-АМ». Стоимость исследования — 365 сомони (3 065 руб.).

Набор АмплиСенс® ВПЧ 16/18-FL, для выявления и дифференциации ДНК ВПЧ 16 и 18 генотипов в комплекте с набором экстракции ДНК «ДНК-сорб-АМ». Стоимость исследования — 110 сомони (924 руб.).

ВПЧ ДНК тестирование включает определение 21 канцерогенного типа ВПЧ (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 44, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59 из группы 1 и ВПЧ 66, 68, 73, 82). Известно, что ВПЧ 16 и 18 типов являются самыми канцерогенными.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием статистической программы Statistica 10.0 (StatSoft, USA). Данные описаны в виде абсолютных значений и их долей (%). Сравнительный анализ частотных значений между независимыми группами проводился по критерию хи-квадрат (χ^2). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В связи с разрозненностью системы направлений и выполнения ВПЧ тестов по желанию и за счет больных, данные результатов не

сопоставимы в основной и контрольной группах и могут служить в качестве дополнительной информации о частоте распространенности онкогенных типов ВПЧ у женского населения репродуктивного возраста.

Метод находится на этапе внедрения и пока не интегрирован в систему диагностики ранних форм РШМ. Первые результаты, полученные в двух крупных лабораториях страны вошли в данное исследование как дополнительный материал для изучения онкогенных штаммов ВПЧ, распространенных в Таджикистане. В таблице представлены данные за период с 2017 по 2023 гг. (6 лет), демонстрирующие, что в обеих лабораториях выполнено 271 093 ВПЧ тестов.

Из таблицы следует, что частота 16 типа по данным одной лаборатории составила 23,3 %, а другой — 7,47 %, 18-го типа — соответственно 18,5 % и 1,72 % ($p < 0,001$). В структуре всех положительных результатов доля ВПЧ 16 типа в одной лаборатории составила 20,6 % (14/68), а во второй — 12,2 % (1008/8232). Данные частной лаборатории ООО «Диамед» демонстрируют статистически значимое преобладание ВПЧ

31, 39, 44, 51, 52, 53, 56, 59, 66, 68 типов, частота которых составляет не менее 2 % от общего количества исследований. ВПЧ 26, 33, 35, 45, 58, 73 и 82 типов встречаются реже.

Обсуждение

Представленный анализ в стране проводится впервые и пока ограничен в связи с отсутствием клинической корреляции между результатами ВПЧ тестирования и данными визуального, цитологического и гистологического тестов.

Высокоточный ПЦР скрининг является наиболее приемлемой современной моделью [6], входящей в 7 современных алгоритмов, практикующиеся во многих странах мира, одобренных ВОЗ [7].

Возрастной диапазон для ВПЧ скрининга охватывает возраст 25–65 лет. Как правило, персистенция вируса наиболее выражена к 30-летнему возрасту. Тестирование выполняется в возрасте 35 и 45 лет с интервалом между исследованиями для здоровых женщин в 10 лет, а для ВИЧ инфицированных женщин — 3 года. Для женщин с положительными результатами проводят

Таблица. Частота встречаемости онкогенных штаммов вируса папилломы человека, по данным двух лабораторий

Table. Frequency of occurrence of oncogenic human papillomavirus strains according to data from two laboratories

Онкогенный тип ВПЧ	Порядок по частоте	Национальная референс-лаборатория		Частная лаборатория ООО «Диамед»		P
		Кол-во исслед.	% полож.	Кол-во исслед.	% полож. (абс.ч.)	
ВПЧ 16	1	60	23,3 % (14)	13503	7,47 % (1008)	< 0,001
ВПЧ 18	3	259	18,5 % (48)	14266	1,72 % (245)	< 0,001
ВПЧ 26	19			14470	0,28 % (41)	
ВПЧ 31	2			14028	3,44 % (483)	
ВПЧ 33	17	187	0	14318	1,35 % (193)	> 0,05
ВПЧ 35	16	187	0	14292	1,53 % (219)	> 0,05
ВПЧ 39	7	187	2,1 % (4)	14102	2,9 % (409)	
ВПЧ 44	14			14043	3,33 % (468)	
ВПЧ 45	12	187	0	14247	1,85 % (264)	> 0,05
ВПЧ 51	8	187	0	14110	2,84 % (401)	< 0,05
ВПЧ 52	10	187	1,05 % (2)	14211	2,11 % (300)	> 0,05
ВПЧ 53	5			14078	3,08 % (433)	
ВПЧ 56	9	187	0	14149	2,56 % (362)	< 0,05
ВПЧ 58	15	187	0	14281	1,61 % (230)	> 0,05
ВПЧ 59	11	187	0	14225	2,01 % (286)	> 0,05
ВПЧ 66	4			14073	3,22 % (438)	
ВПЧ 68	6			14101	2,91 % (410)	
ВПЧ 73	13			14264	1,73 % (247)	
ВПЧ 82	18			14330	1,26 % (181)	
Всего (271 093)		2002	3,4 % (68)	269091	2,46 % (6618)	> 0,05

Примечание: p — статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2); ВПЧ — вирус папилломы человека.

второй диагностический тест, как правило, цитологический. Повторный ВПЧ тест проводится через 12 мес. Образцы для теста получают путем введения маленькой щеточки глубоко во влагалище, обследование женщины на гинекологическом кресле не обязательно. Полученный материал помещают в специальный контейнер для транспортировки в лабораторию.

Получение положительного ВПЧ теста не означает наличие предракового заболевания шейки матки, а свидетельствует о персистенции вируса. В связи с этим проведение второго диагностического теста (визуального или цитологического) после получения положительного результата обязательно для выявления предраковой патологии или РШМ.

Метод является достаточно дорогим, и ВОЗ его рекомендует использовать в качестве скринингового теста для стран с ограниченными ресурсами по мере доступности.

В Таджикистане этот метод входит в число платных дополнительных услуг. В будущем планируется расширить ВПЧ скрининг, начиная с городского населения, а также распространить его на ВИЧ-инфицированных женщин репродуктивного возраста.

Исследование на генотипы имеют важное прогностическое значение при оценке риска развития рецидивов цервикальной интраэпителиальной неоплазии после проведенной эксцизии или конизации [8]. Сопоставление с данными литературы показало, что 5 наиболее распространенных типов, а именно 16, 18, 52, 53 и 58, чаще других канцерогенных типов встречаются среди инфицированных, а наиболее распространенным является 16-й тип ВПЧ [9]. В нашей серии наблюдений наиболее частыми канцерогенными типами оказались 16, 18, 31, 53 и 66 типы. ВПЧ 52 и 58 типов оказались на 10 и 15 местах по частоте обнаружения. Полученные данные совпадают с результатами многих исследований, свидетельствующих, что 16 тип ВПЧ относится к наиболее часто встречающимся канцерогенным типам ВПЧ [10, 11]. Эти исследования констатируют, что на долю ВПЧ 16 типа приходится 55–60 % случаев, а на остальные типы — около 40 %. Однако, полученные в нашем исследовании, данные были иными и сопоставимыми с результатами исследования J.H. Bonde и соавт. (2020), в котором 31 и 33 типы ВПЧ встречались чаще, чем 18 [12].

Заключение

Представленное исследование проведено в стране впервые. Установлено, что среди ВПЧ-инфицированных женщин канцерогенный тип ВПЧ 16 типа встречался наиболее часто. В 5

наиболее встречаемых также вошли 16, 18, 31, 53 и 66 типы. В отличие от наших данных, по свидетельству многих авторов, чаще выявлялись 52 и 58 типы, которые входили в число первых 5 лидирующих типов ВПЧ. Обнаруженные расхождения будут предметом следующих исследований, которые должны основываться на клинических корреляциях пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией шейки матки.

Выполненная работа представляется новым перспективным направлением на пути широкого внедрения ВПЧ тестирования в клиническую практику диагностики дисплазии шейки матки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was carried out in accordance with the WMA Declaration of Helsinki as amended in 2013. All patients signed informed consent to participate in the study.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Все авторы внесли равнозначный вклад в написание статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors contributed equally to the article.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Мухсинзода Н.А., Умарова С.Г. Распространенность предраковых и раковых заболеваний по результатам визуального скрининга рака шейки матки в Республике Таджикистан. *Вопросы онкологии*. 2023; 69(1): 121-126.- DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-1-121-126>. [Muhsinzoda N.A., Umarova S.G. Prevalence of precancerous and cancerous diseases according to the results of visual screening for cervical cancer in the Republic of Tajikistan. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2023; 69(1): 121-126.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-1-121-126>. (In Rus)].
2. Здоровье населения и деятельность учреждений здравоохранения в 2019 г.: Государственное учреждение республиканский центр статистики и медицинской информации

- Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан. Душанбе. 2020: 368. [Health of the population and the activities of health care institutions in 2019: State institution republican center for statistics and medical information of the Ministry of Health and Social Protection of the Population of the Republic of Tajikistan. Dushanbe. 2020: 368. (In Rus)].
3. Мухсинзода Н.А. Скрининг рака шейки матки в Республике Таджикистан. Душанбе. 2023; (1): 60-6.-DOI: <https://doi.org/10.52888/0514-2515-2023-356-1-60-66>. [Muhsinzoda N.A. Perspectives of the prevention of cervical cancer in the Republic of Tajikistan. Health care of Tajikistan. 2023; (1): 60-6.-DOI: <https://doi.org/10.52888/0514-2515-2023-356-1-60-66>. (In Rus)].
 4. Мирзоев А.С., Назурдинов А.Б., Турсунов Р.А., Азизов З.А. Эпидемиологические аспекты влияния вакцины против вируса папилломы человека в профилактике рака шейки матки в глобальном масштабе и рекомендации по её внедрению в Таджикистане. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2019; 18(3): 139-147. [Mirzoyev A.S., Nazuridinov A.B., Tursunov R.A., Azizov Z.A. Epidemiological aspects of the impact of the human papillomavirus vaccine in the prevention of cervical cancer on a global scale and recommendations for its implementation in Tajikistan. *Smolensk State Medical Academy Bulletin = Vestnik of Smolensk State Medical Academy*. 2019; 18(3): 139-147. (In Rus)].
 5. Байрамова Г.Р., Андреев А.О., Ильясова Н.А., et al. Оценка количественного и качественного определения ДНК вируса папилломы человека у женщин с поражениями шейки матки. *Акушерство и гинекология*. 2024; 1: 102-109.-DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2023.260>. [Bayramova G.R., Andreev A.O., Ilyasova N.A., et al. Assessment of quantitative and qualitative determination of human papillomavirus DNA in women with cervical lesions. *Obstetrics and Gynecology*. 2024; 1: 102-109.-DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2023.260>. (In Rus)].
 6. Bus-Kwofie A., Chan C., Kahn R., Holcomb K. Clinical Controversies in Cervical Cancer Screening. *Clin Obstet Gynecol*. 2019; 62(4): 644-655.-DOI: <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000478>.
 7. Руководство ВОЗ по скринингу и лечению предраковых поражений шейки матки для профилактики рака шейки матки. 2-е издание. Женева: Всемирная организация здравоохранения. 2021. Приложение 4, Семь алгоритмов, приоритетных для фазы 1 обновления руководства. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572308/>. [WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions of the cervix for the prevention of cervical cancer. 2nd edition. Geneva: World Health Organization. 2021. Appendix 4, Seven Algorithms Prioritized for Phase 1 Guideline Update. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572308/> (In Rus)].
 8. Трищенко О.В., Зароченцева Н.В., Будыкина Т.С., et al. Значение определения типа вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска и вакцинации после хирургического лечения в развитии рецидивов цервикальных интраэпителиальных неоплазий. *Российский вестник акушер-гинеколога*. 2023; 23(2): 76-82. [Trishchenkova O.V., Zarochentseva N.V., Budykina T.S. et al. The importance of determining the type of human papillomavirus of high carcinogenic risk and vaccination after surgical treatment in the development of relapses of cervical intraepithelial neoplasia. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2023; 23(2): 76-82. (In Rus)].
 9. Li K., Li Q., Song L., et al. The distribution and prevalence of human papillomavirus in women in mainland China. *Cancer*. 2019; 1(125): 1030-1037. -DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.32003>.
 10. Wang J., Tang D., Wang J., et al. Genotype distribution and prevalence of human papillomavirus among women with cervical cytological abnormalities in Xinjiang, China. *Hum Vaccin Immunother*. 2019; 15(7-8): 1889-1896.-DOI: <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1578598>.
 11. Harari A., Chen Z., Burk R.D. Human papillomavirus genomics: past, present and future. *Curr Probl Dermatol*. 2014; 45: 1-18.-DOI: <https://doi.org/10.1159/000355952>.
 12. Bonde J.H., Sandri M.T., Gary D.S., et al. Clinical utility of human papillomavirus genotyping in cervical cancer screening: a systematic review. *J Low Genit Tract Dis*. 2020; 24(1): 1-13.-DOI: <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000494>.

Поступила в редакцию / Received / 13.04.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 31.05.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 13.06.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Нилуфар Абдукаххоровна Мухсинзода / Nilufar A. Muhsinzoda / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8285-9091>.

Барно Уктамовна Баротова / Barno U. Barotova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-4594-3857>.

Гулчехра Асадбековна Киёбекова / Gulchekhra A. Kiyobekova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-5140-3534>.

Рустам Абдусаматович Турсунов / Rustam A. Tursunov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5518-6258>.

