

На правах рукописи

Туранова Оксана Валерьевна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОФИЛАКТИКИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ У ЖЕНЩИН
РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА**

14.01.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Иркутск – 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Заслуженный врач РФ
доктор медицинских наук,
профессор

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна

Официальные оппоненты:

Кононова Ирина Николаевна – доктор медицинских наук, доцент, Общество с ограниченной ответственностью «Межрегиональный центр дополнительного профессионального образования» (ООО «МЦ ДПО»), заместитель директора по учебно-методической работе

Пасман Наталья Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», кафедра акушерства и гинекологии Института медицины и психологии Зельмана, заведующая

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КемГМУ), г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22 а

Защита диссертации состоится «___» _____ 2020г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 001.038.02 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, Иркутск, ул. Тимирязева, 16) и на сайте www.healthfamily.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор биологических наук

Гребенкина Людмила Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Рак шейки матки (РШМ) во всем мире остается значимой медикосоциальной проблемой и одной из ведущих причин смертности женщин с онкологическими заболеваниями, в том числе и в экономически развитых странах, являясь в значительной мере предотвратимым заболеванием. Согласно статистике HPV Information Centre (2019), РШМ в структуре онкологических заболеваний занимает второе место у женщин в возрасте от 15 до 44 лет (после рака молочных желез) и 3-е место в общей структуре заболеваемости женщин раком в мире [Bruni L., 2019]. В Российской Федерации РШМ занимает пятое место в структуре всех онкологических заболеваний и второе место в структуре смертности женщин от рака, уступая место раку эндометрия [Каприн А.Д., 2018]. Ежегодная смертность от РШМ составляет 9,6 на 100 000 женского населения, в перерасчете на абсолютные числа это около 7 тыс. российских пациенток [Бибнева Т.Н., 2016]. За последние десятилетия показатель заболеваемости РШМ приобрел тенденцию к «омоложению» и возрос в 2 раза у женщин в возрастной группе до 30 лет [Каприн А.Д., 2015]. У женщин от 25 до 40 лет инвазивные формы РШМ составляют практически 30% [Байрамова Г.Р., 2016].

В Забайкальском крае РШМ занимает первое место в структуре онкогинекологической заболеваемости. Показатель заболеваемости РШМ в 2018 году занял лидирующую позицию среди других регионов Дальневосточного федерального округа, а также превысил общероссийский показатель в 2,4 раза (298,5 и 123,7 на 100 тыс. женского населения соответственно) [Каприн А.Д., 2019]. Показатель смертности от РШМ за период с 2011 по 2015 гг. возрос на 36%, что свидетельствует о недостаточной эффективности скрининговых программ по выявлению РШМ в данном регионе [Каприн А.Д., 2018]. В 2015 году местно-распространенные и генерализованные формы РШМ встречались во всех возрастных группах женщин от 25 до 76 лет, при этом III и IV стадии опухолевого процесса чаще диагностировались у женщин 40-49 лет (41%) и 50-59 лет (26%). Примечательно, что 57,3% женщин находились в репродуктивном возрасте и 67,2% – в трудоспособном [Каюкова Е.В., 2016].

Актуальной остается проблема отсутствия единой государственной программы цервикального скрининга на территории Российской Федерации [Фадеев И.Е., 2018]. Благодаря планомерной работе скрининговых программ, в последние годы отмечается значительное снижение показателей заболеваемости РШМ во многих развитых странах мира. По данным экспертов ВОЗ, организованное (а не оппортунистическое) проведение цитологического скрининга и вовлечение в него не менее 80% женщин достоверно повышает эффективность профилактических мер по борьбе с раком шейки матки [World Health Organization, 2013]. Перспективным и современным направлением совершенствования скрининговых программ является внедрение новых технологий и методов исследований. В последнее десятилетие многие страны стали активно включать ВПЧ-тестирование в программы скрининга РШМ, что связано с доказанной этиологической ролью папилломавируса в цервикальном канцерогенезе [Bosch F.X., 2013; Lorincz A., 2013; Wright T.C., 2015; Martins T.R., 2016]. Для привлечения в участия в цервикальном скрининге большего числа женщин, были разработаны различные устройства, позволяющие самостоятельно приготовить образец для последующей идентификации ВПЧ [Ortiz A.P., 2012; Arbyn M., 2014; Ma'som M., 2016; Silva J., 2017]. Зарубежными авторами акцентируется экономическая эффективность метода, основанная на снижении стоимости такого варианта обследования в связи с отсутствием затрат на визит к врачу, расходов при заборе и транспортировке образцов, рассылке приглашений пациенткам на осмотр [Bansil P., 2014; Naguenoer K., 2014].

Таким образом, неуклонный рост показателей заболеваемости и смертности РШМ в Забайкальском крае служит основанием для активизации работы по профилактике рака шейки матки и оптимизации программ цервикального скрининга в данном субъекте Российской Федерации.

Федерации. Ранее была установлена высокая диагностическая ценность ВПЧ-тестирования в программах цервикального скрининга, однако недостаточно изучена эффективность применения данного метода у российских женщин репродуктивного возраста, относящихся к организованному населению. Отсутствуют исследования, показавшие результативность и возможность применения устройств самостоятельного приготовления образца для идентификации ВПЧ в качестве альтернативного метода в скрининге РШМ у женщин репродуктивного возраста, проживающих на территории Российской Федерации. Недостаточно данных в отношении самостоятельной элиминации и персистенции ВПЧ-ВКР у женщин репродуктивного возраста, выполняющих основную воспроизводственную нагрузку.

Цель исследования: усовершенствование первичной и вторичной профилактики рака шейки матки у женщин репродуктивного возраста.

Задачи исследования:

1. Изучить распространенность ВПЧ-ВКР и сопряженной с ним патологии шейки матки среди организованных женщин репродуктивного возраста.
2. Выявить конфаундинг-факторы инфицирования и персистенции ВПЧ-ВКР среди организованных женщин репродуктивного периода.
3. Сравнить прогностическую ценность традиционного цитологического метода, жидкостной цитологии, расширенной кольпоскопии и двух методов забора материала для ВПЧ-ВКР-тестирования в выявлении ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки у женщин репродуктивного возраста.
4. Оценить результативность самостоятельного и врачебного взятия образцов для ВПЧ-ВКР-тестирования.
5. Определить комплаентность организованных пациенток репродуктивного возраста к методам врачебного и самостоятельного взятия материала для ВПЧ-теста.

Научная новизна

Выявлена высокая распространенность ВПЧ-ВКР (42%) и частота встречаемости 16, 39 и 56 типов среди организованных женщин 18-45 лет Забайкальского края, что является региональной особенностью и значимо для планирования мероприятий по первичной профилактике РШМ.

Установлено, что поражения группы HSIL чаще ассоциируются с 58-м типом и ко-инфекцией двумя типами ВПЧ-ВКР.

Впервые изучены факторы риска инфицирования и персистенции ВПЧ-ВКР в течение 6 и 12 месяцев у организованных пациенток 18-45 лет.

Выявлено, что самостоятельное приготовление образца для ВПЧ-теста в качестве одиночного метода обладает высокой чувствительностью в диагностике цервикальной интраэпителиальной неоплазии высокой степени в сравнении с другими диагностическими методами.

Определено, что методика самостоятельного приготовления образца не снижает частоту идентификации ДНК ВПЧ-ВКР в сравнении с взятием цервикального секрета клиницистом.

Установлена высокая комплаентность пациенток репродуктивного возраста к методике самостоятельного приготовления образца для ВПЧ-теста.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате проведенного исследования выявлена региональная особенность Забайкальского края в распространенности типов ВПЧ-ВКР у организованных пациенток репродуктивного периода – преобладание 16, 39 и 56 генотипов, что должно учитываться при проведении вакцинации против ВПЧ.

Выделены приоритетные факторы риска инфицирования и персистенции ВПЧ-ВКР у женщин репродуктивного периода, связанные с особенностями гендерного поведения, что определяет важность проведения санитарно-просветительных мероприятий с населением,

воспитания ответственного отношения к собственному здоровью и положительных репродуктивных установок, начиная с детского возраста.

Полученные данные о сроках самостоятельной элиминации ВПЧ позволяют оптимизировать алгоритмы ведения пациенток из группы высокого риска по развитию РШМ.

Обоснована нецелесообразность изолированного применения цитологических методов в скрининге РШМ в связи с получением большого количества ложноотрицательных результатов.

Высокая эффективность и комплаентность самостоятельного приготовления образца для ВПЧ-теста обуславливают возможность его применения в качестве альтернативного первичного метода цервикального скрининга.

Методология и методы исследования

Работа выполнена в 2016-2017 гг. на базах ГАУЗ «Городская поликлиника №4» (г. Чита; главный врач – Карпова С.В.) и ГБУЗ «Забайкальский краевой перинатальный центр» (г. Чита; главный врач – Агафонова Е.Н.).

Для реализации поставленных задач выполнено проспективное исследование когорты пациенток репродуктивного возраста 18-45 лет, направленных работодателем для прохождения профилактического осмотра с целью получения допуска к работе, основные этапы которого включали:

1 этап – кросс-секционное исследование для оценки частоты встречаемости ВПЧ-ВКР и факторов риска инфицирования, сравнения эффективности двух методик забора материала для ВПЧ-теста и оценки комплаентности пациенток к ним.

2 этап – поперечное исследование через 6 месяцев для сравнения прогностической ценности различных методов в выявлении LSIL и HSIL, оценки самостоятельной элиминации ВПЧ-ВКР и выявления факторов риска персистенции ВПЧ-ВКР в течение 6 месяцев.

3 этап – поперечное исследование через 12 месяцев с целью определения эффективности двух методик забора материала для ВПЧ-теста, наблюдения самостоятельной элиминации ВПЧ-ВКР и оценки факторов риска персистенции ВПЧ-ВКР в течение 12 месяцев.

Клинические методы исследования: анонимное анкетирование, общий и гинекологический осмотр. Инструментальные методы исследования: кольпоскопия, радиоволновая биопсия шейки матки при наличии аномальных кольпоскопических признаков и добровольного информированного согласия пациенток – по стандартной методике. Лабораторные методы (материалы исследования – секрет цервикального канала и влагалища, образцы клеток с эндо - и эктоцервикса, образцы ткани с шейки матки): молекулярно-генетический метод (ПЦР), цитологические методы, микроскопическое исследование, морфологический метод (гистология).

Для анализа полученных результатов применялись методы математической статистики.

Положения, выносимые на защиту:

1. Инфицированность ВПЧ высокого онкогенного риска организованных женщин репродуктивного возраста Забайкальского края высока и составляет 42%. Более половины этих женщин являются носителями двух и более генотипов ВПЧ (52,4%), чаще идентифицируются 16-й, 56-й и 39-й типы.

2. Метод самостоятельного приготовления образца обладает сопоставимой диагностической ценностью в сравнении с врачебным забором и характеризуется высокой комплаентностью пациенток, что дает основание для использования его в качестве первичного теста цервикального скрининга с целью увеличения охвата женского населения.

3. Цитологические методы обладают низкой чувствительностью и высокой специфичностью в выявлении LSIL и HSIL. Для диагностики LSIL высокочувствительна расширенная кольпоскопия в качестве моно-теста (75,7%), а также в комбинации с цитологическими методами и самозабором образца для ВПЧ-ВКР теста (97,3%). В обнаружении HSIL наибольшей чувствительностью обладает идентификация ДНК ВПЧ-ВКР в самостоятельно

приготовленном образце (70%), а также сочетание расширенной кольпоскопии с ВПЧ-тестом (независимо от методики забора материала) – 80%.

4. Основные факторы персистенции ВПЧ связаны с индивидуальными особенностями гендерного поведения: ≥ 3 половых партнеров; отсутствие беременностей в анамнезе или сочетание этих факторов с возрастом 18-25 лет и семейным положением «не замужем».

Степень достоверности и апробация результатов

Научные положения и выводы обоснованы достаточным объемом наблюдений и исследований, выполненных в организациях, имеющих соответствующую лицензию; использованием современных методических приемов, сертифицированного оборудования и реактивов.

Результаты исследования представлены и обсуждены на III Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2017); III-й Международном Конгрессе «Новые технологии в акушерстве, гинекологии, перинатологии и репродуктивной медицине» (Новосибирск 2017); 17th World Congress of the Academy of Human Reproduction (Rome, Italy, 2017); XVI межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Медицина завтрашнего дня» (Чита, 2017); 26th World Congress COGI on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility (London, 2018); конференции акушеров-гинекологов Забайкальского края с Всероссийским участием «Версии и контраверсии современной гинекологии и репродуктивной медицины», (Чита, 2018); XVII межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Медицина завтрашнего дня» (Чита, 2018); Всероссийском научном форуме студентов и молодых ученых с международным участием «Студенческая наука – 2018» (Санкт-Петербург, 2018); III Национальном научно-образовательном конгрессе «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы» (Москва, 2019); VIII конференции акушеров-гинекологов Забайкальского края с Всероссийским участием «Здоровье женщины в XXI веке: предикторы успеха и качества жизни» (Чита, 2019); XVIII межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Медицина завтрашнего дня» (Чита, 2019); научно-практической конференции с международным участием «Байкальские семинары по репродуктивной медицине» (Иркутск, 2019); Дальневосточной региональной научно-практической конференции «Новые технологии в акушерстве и гинекологии» (Хабаровск, 2019).

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ФПК и ППС 21 января 2020 г., протокол №7, проблемной комиссии ПК-3 по акушерству и гинекологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ 24 января 2020 г протокол №3.

Внедрение результатов

Материалы исследования включены в Федеральные клинические рекомендации (протоколы) «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака» (утверждены информационным письмом МЗ РФ 02 ноября 2017 г № 15-4/10/2-7676).

Результаты исследования внедрены в работу ГАУЗ «Городская поликлиника №4» и ГБУЗ «Забайкальский краевой перинатальный центр», учебный процесс на кафедре акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия».

Личное участие автора

Личный вклад автора состоит в проведении информационно-патентного поиска, получении исходных данных (анонимном анкетировании пациенток, участии при проведении забора цервикального содержимого для цитологических методов и ВПЧ-ВКР-тестирования, расширенной кольпоскопии с последующей биопсией аномальных участков шейки матки), обработке и

интерпретации полученных данных, подготовке основных публикаций и докладов по выполненной работе, оформлении текста диссертации.

Публикации

По материалам выполненных исследований опубликовано 19 печатных работ, из них 7 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, и 2 - в журналах, индексируемых в Scopus.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 136 листах машинописного текста и состоит из 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и литературы. Работа иллюстрирована 27 рисунками и 28 таблицами. Библиографический список состоит из 173 источников (68 отечественных и 105 зарубежных).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объект, дизайн и методы исследования

Исследование проводилось на базах ГАУЗ «Городская поликлиника №4» (г. Чита; главный врач – Карпова С.В.) и ГБУЗ «Забайкальский краевой перинатальный центр» (г. Чита; главный врач – Агафонова Е.Н.). Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 86 от 01 ноября 2017 года).

В исследование было включено 200 женщин 18-45 лет, направленных для прохождения медицинского осмотра с целью получения допуска к работе. Дизайн исследования отображен на рисунке 1.

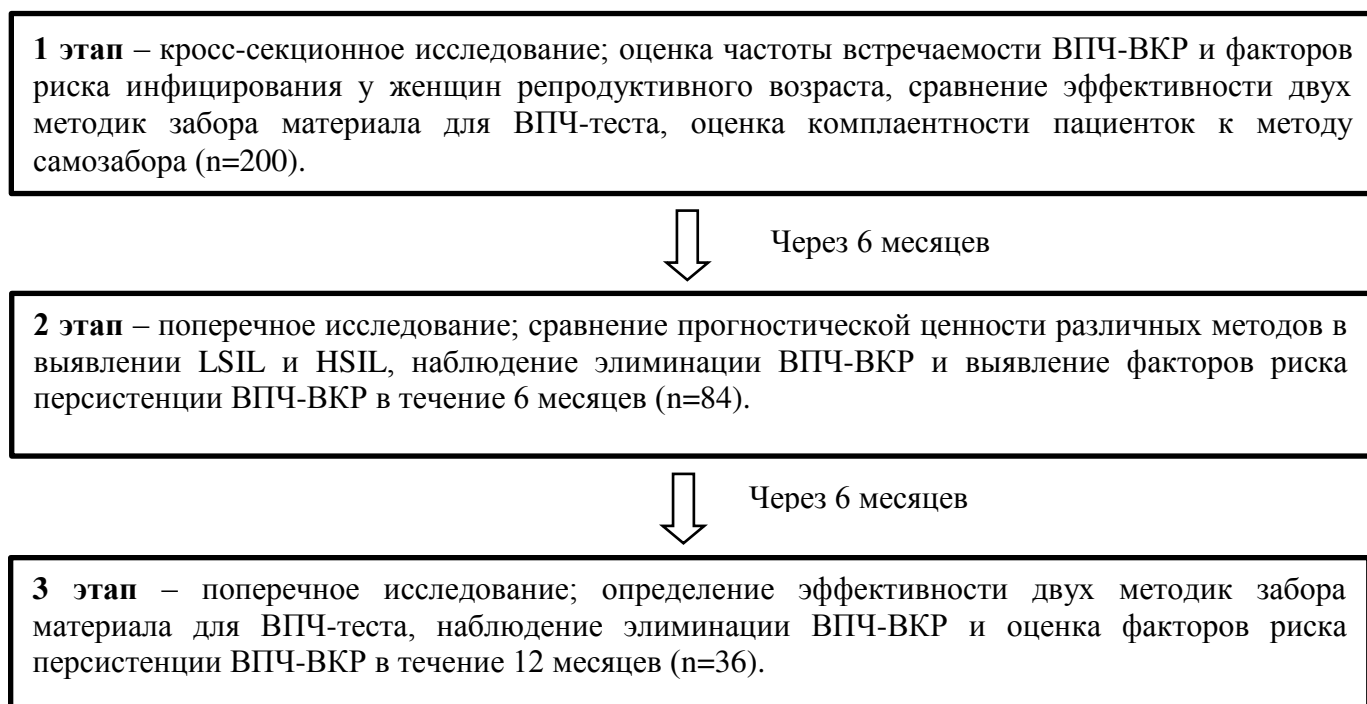


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критерии включения в исследование на 1 этапе: возраст 18-45 лет, отсутствие беременности и кровянистых выделений, добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования на 1 этапе: возраст младше 18 и старше 45 лет, наличие беременности и кровянистых выделений, интравагинальное введение лекарственных средств или проведение накануне (в течение 48 часов) интравагинальных процедур, половой акт накануне исследования (в течение 48 часов), отказ от участия в исследовании, выставленный диагноз рака шейки матки.

Критерии включения в исследование на 2 этапе: положительный результат ВПЧ-теста на 1 этапе исследования, отсутствие беременности и кровянистых выделений, добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования на 2 этапе: отрицательный результат ВПЧ-теста на 1 этапе исследования, наличие беременности, кровянистые выделения на момент исследования, интравагинальное введение лекарственных средств или проведение накануне (в течение 48 часов) интравагинальных процедур, половой акт накануне исследования (в течение 48 часов), отказ от участия в исследовании.

Критерии включения в исследование на 3 этапе: положительный результат ВПЧ-теста на 2 этапе исследования, отсутствие беременности и кровянистых выделений, добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения на 3 этапе исследования: отрицательный результат ВПЧ-теста на 2 этапе исследования, наличие беременности, кровянистые выделения на момент исследования, интравагинальное введение лекарственных средств или проведение накануне (в течение 48 часов) интравагинальных процедур, половой акт накануне исследования (в течение 48 часов), отказ от участия в исследовании.

Методы исследования

1. Клинические методы

а) *Письменное анонимное анкетирование.* Всем исследуемым был присвоен индивидуальный порядковый номер. Нумерация анкет соответствовала нумерации полученных образцов и протоколов кольпоскопии. Клинико-anamnestические данные оценивали при помощи анонимного опроса по специально составленной анкете, разработанной на основании тематической карты-анкеты ВОЗ (проект №88093), включающей разделы:

- Общая часть: возраст, рост, вес, ИМТ, семейное положение, профессиональная деятельность, вредные привычки.
- Гинекологический анамнез: возраст менархе, коитархе, характер менструального цикла, метод контрацепции, количество беременностей, родов, аборт, выкидышей, наличие гинекологических заболеваний, ИППП, деструктивные методы лечения шейки матки в анамнезе, наличие посткоитальных кровянистых выделений, участие в вакцинации против ВПЧ.
- Дополнительный раздел: наличие экстрагенитальной патологии и онкологических заболеваний у близких родственников.

После проведения забора материала для ВПЧ-теста при помощи двух методик всем участницам были заданы вопросы, касающиеся комплаентности женщин к тому или иному методу забора. Исследуемые оценивали самостоятельный и врачебный забор материала для ВПЧ-теста по системе полярных оценок - «да» и «нет» по нескольким критериям: больший комфорт, меньшее смущение, меньшая болезненность и большая уверенность, что материал взят правильно.

Всего проанкетировано 200 пациенток на 1 этапе исследования.

б) *Общий и гинекологический осмотр (n=200).*

в) *Забор врачом отделяемого цервикального канала при помощи урогенитального зонда типа «А» для ВПЧ-теста (I этап: n=200; II этап: n=84; III этап: n=36).*

г) *Взятие влажалищного содержимого женщиной при помощи устройства самозабора для ВПЧ-теста (I этап: n=200; II этап: n=84; III этап: n=36).*

Образцы, полученные врачом и самостоятельно женщиной для дальнейшего ВПЧ-тестирования, исследованы в одной лаборатории, одинаковым методом и в идентичных условиях на всех этапах.

2. Лабораторные методы

а) Молекулярно-генетический метод

Все образцы на всех этапах исследованы в клинико-диагностической лаборатории «Сиблабсервис» (лицензия № ЛО-54-01-005848) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с определением 12 основных типов ВПЧ высокого онкогенного риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59).

На 1 этапе исследования протестировано 200 образцов, полученных врачом и 200 – самостоятельно женщиной; на 2 этапе – 84 образца, полученных врачом и 84 – самостоятельно женщиной; на 3 этапе – 36 образцов, полученных врачом и 36 – самостоятельно женщиной.

б) Цитологические методы

Выполняли взятие образцов из цервикального канала для традиционного и жидкостного цитологических исследований до проведения кольпоскопии и бимануального осмотра. Интерпретация результатов традиционной и жидкостной цитологии проводилась согласно современной классификации Бетесда (The Bethesda system, TBS, 2001г.).

- Традиционная цитология с окраской по Романовскому-Гимзе выполнена в отделении лабораторной диагностики ГАУЗ «Городская поликлиника №4»: на 1-м этапе исследования - у 200 пациенток; на 2-м этапе – у 84 женщин.

- Жидкостная цитология с окраской по Папаниколау проведена в лаборатории «Инвитро» (Лицензия №ЛО-50-01-011824) при помощи автоматизированного анализа по технологии «NovaPrep»: на 2-м этапе исследования у 84 пациенток.

в) Микроскопическое (бактериоскопическое) исследование мазка, окрашенного по Граму: выполнено на 2-м этапе исследования для определения степени чистоты влагалища у пациенток, направленных на биопсию шейки матки (n=64).

3. Инструментальные методы

а) Кольпоскопия: проведена с помощью кольпоскопа Sensitec SLC-2000 (Китай) у 84-х пациенток на 2-м этапе исследования. Кольпоскопические данные интерпретировали согласно классификации кольпоскопических терминов, принятой на IV Всемирном конгрессе IFCPC в Рио-де-Жанейро в 2011 году.

б) Биопсия шейки матки

На 2-м этапе исследования при выявлении аномальных кольпоскопических признаков, в асептических условиях и при наличии добровольного информированного согласия пациенток осуществляли радиоволновую биопсию патологических участков с захватом здоровой ткани по границе измененного участка (n=64).

4. Морфологический метод

Морфологическое исследование биоптатов выполнено на базе «Забайкальского краевого патологоанатомического бюро» (начальник – Киреева Е.А.). Всего гистологическим методом были исследованы 64 образца. Интерпретация результатов проводилась согласно современной классификации Бетесда (The Bethesda system, TBS, 2001г.).

5. Статистическая обработка данных: проведена с использованием пакета программ Microsoft Office Excel 2013, StatSoft Statistica 10 Advanced и языка программирования R. Достоверность разницы между двумя средними показателями с нормальным распределением оценивали с помощью парного t-теста Стьюдента. При сравнении двух независимых выборок применяли U-критерий Манна-Уитни. При сравнении более двух групп использовали критерий Краскела-Уоллиса. При сравнении двух парных выборок рассчитывали критерий Вилкоксона. При проверке статистических гипотез о различиях долей в двух или нескольких независимых выборках

использовался критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона. Значения считали статистически достоверными при величине $\chi^2 > 3,84$, при $p \leq 0,05$. Для оценки связи отсутствия/наличия определённого исхода с присутствием/отсутствием определённого фактора рассчитывали отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Влияние каждого фактора риска на инфицирование и персистенцию ВПЧ-ВКР оценивали по показателю относительного риска (ОР) и 95% доверительного интервала (ДИ). Чувствительность, специфичность, прогностическую ценность положительного и отрицательного результатов в выявлении LSIL и HSIL оценивали при помощи общепринятых формул. Для определения согласованности между самотестированием женщиной и приготовлением образца врачом рассчитывали коэффициент согласия каппы Коэна (k). С целью оценки уровня повышения диагностики поражений шейки матки низкой и высокой степени при ко-тестировании различными методами применяли коэффициент дельта (Δ). Для прогнозирования наступления события выполнен логистический регрессионный анализ с построением ROC-кривой. В математическую модель были включены лишь те показатели, которые продемонстрировали наличие статистически значимой корреляции с зависимым признаком.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Распространенность ВПЧ высокого онкогенного риска среди организованных женщин репродуктивного возраста

На 1 этапе среди исследуемых женщин у 42% (84/200) был получен положительный результат ВПЧ-ВКР-теста. Средний возраст женщин с выявленной ВПЧ-ВКР инфекцией был меньше, чем у ВПЧ-негативных пациенток ($31,4 \pm 7,31$ vs $33,7 \pm 6,37$ лет, $p=0,01$). Наибольшее число ВПЧ-ВКР-положительных пациенток было в возрастной группе 26-35 лет (41,7%, 35/84). Результаты генотипирования продемонстрированы на рисунке 2.

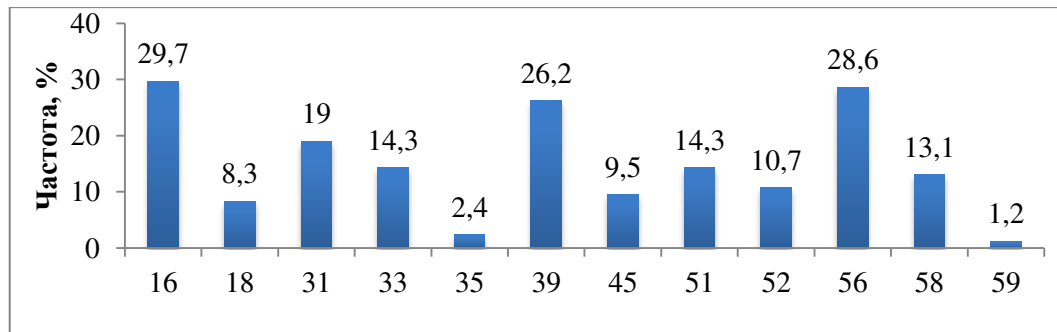


Рисунок 2 – Распространенность генотипов ВПЧ-ВКР среди женщин репродуктивного возраста (n=84)

Распространенность 16-го типа была наибольшей – 29,7%, реже встречались 56-й – 28,6%, 39-й – 26,2%; 31-й – 19%; 33-й и 51-й – по 14,3%; 58-й – 13,1%; 52-й – 10,7%; 45-й – 9,5%; 18-й – 8,3%; 35-й – 2,4% типы. 59-й тип идентифицировался в 1,2% в виде моно-инфекции.

Один тип ВПЧ-ВКР обнаружен в 47,6% случаев. У 52,4% женщин выявлена ко-инфекция несколькими типами ВПЧ-ВКР: двумя – в 35,7%, тремя – в 9,5%, четырьмя – в 6%. В 1,2% случаев встречалось сочетание пяти генотипов ВПЧ-ВКР (33, 45, 51, 56, 58).

Частота встречаемости генотипов ВПЧ-ВКР среди женщин разных возрастных групп репродуктивного периода представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Частота встречаемости генотипов ВПЧ-ВКР среди женщин разных возрастных групп репродуктивного периода (n=84)

Генотип	18-25 лет (n=23) n (%)	26-35 лет (n=35) n (%)	36-45 лет (n=26) n (%)	χ^2 df=1	p
16	5 (21,7)	15 (42,9)	5 (19,2)	7,55	<0,01*
18	3 (13,0)	3 (8,6)	1 (3,8)	1,35	0,50
31	5 (21,7)	6 (17,1)	5 (19,2)	0,19	0,90
33	7 (30,4)	1 (2,9)	4 (15,4)	5,80	0,01*
35	-	1 (2,9)	1 (3,8)	0,83	0,65
39	6 (26,1)	12 (34,3)	4 (15,4)	2,75	0,25
45	2 (8,7)	3 (8,6)	3 (11,5)	2,17	0,90
51	5 (21,7)	2 (5,7)	5 (19,2)	3,66	0,20
52	2 (8,7)	3 (8,6)	4 (15,4)	0,85	0,65
56	5 (21,7)	7 (20,0)	12 (46,1)	8,50	<0,01*
58	6 (26,1)	3 (8,6)	2 (7,7)	3,82	0,05*
59	-	-	1 (3,8)	2,25	0,32

*p≤0,05

16-й тип наиболее часто идентифицирован у пациенток 26-35 лет (ОШ=3,67; 95% ДИ: 1,41-9,54); 33-й (ОШ=5,33; 95% ДИ: 1,49-19,06) и 58-й (ОШ=4,30; 95% ДИ: 1,17-15,84) типы – в возрасте до 25 лет; 56-й тип – у исследуемых старше 35 лет (ОШ=4,14; 95% ДИ: 1,53-11,15). 59-й тип определялся только в группе пациенток 36-45 лет. Не выявлено статистически значимых различий по количеству генотипов в сравниваемых возрастных группах (p>0,05).

По результатам генотипирования установлено, что большинство пациенток (89,3%) были инфицированы ВПЧ из филогенетической группы А9. ВПЧ с генотипами А7 обнаружены у 45,2% женщин. Реже идентифицированы ВПЧ филогенетических групп А6 (28,6%) и А5 (14,3%).

Частота встречаемости LSIL и HSIL среди организованных женщин репродуктивного возраста

На 1 этапе исследования аномальные цитологические результаты получены в 8%. Аномальная цитологическая картина зафиксирована только у ВПЧ-ВКР-положительных пациенток в 19,1% ($\chi^2=21,49$, p<0,01) и соответствовала в 16,7% – LSIL, в 2,4% – HSIL.

По результатам традиционной цитологии, выполненной через 6 месяцев, аномальные цитологические признаки выявлены у 25%: в 22,6% – LSIL, в 2,4% – HSIL. У 5 пациенток с отсутствием цитологических изменений в начале исследования, на данном этапе были обнаружены аномальные клетки класса LSIL. Патологические изменения при использовании жидкостной цитологии обнаружены в 21,4% случаев: в 1,2% – ASCUS, в 16,6% – LSIL, в 3,6% – HSIL.

В 78,6% диагностирована аномальная кольпоскопическая картина: в 52,4% – АКК 1 степени, в 20,2% – АКК 2 степени, 4,8% – неудовлетворительная картина (зона трансформации III), в 1,2% – подозрение на инвазию. У 76,2% выполнена радиоволновая биопсия шейки матки.

Согласно гистологическому исследованию, отсутствие SIL в биоптате выявлено в 26,6%, что соответствовало описанию хронического цервицита без койлоцитарной дистрофии. В 25% встречался хронический цервицит с описанием койлоцитов (LSIL). Удельный вес CIN I (LSIL) составил 32,8%. HSIL выявлены у 15,6%: CIN II - у 12,6%, CIN III – у 1,5%, и carcinoma in situ обнаружена в 1,5%.

Выявлена ассоциация 58 типа ВПЧ с HSIL ($\chi^2=6,83$, $p=0,03$; OR=2,84; 95% ДИ: 1,12-7,18). 35 и 52 типы ВПЧ-ВКР встречались только у женщин с LSIL, 59 тип – у одной женщины без SIL в биоптате. 56 тип не идентифицировался у пациенток с HSIL.

Сочетание нескольких типов ВПЧ-ВКР у женщин с отсутствием SIL отмечалось в 52,9%, с LSIL – в 48,6%, с HSIL – в 80% ($\chi^2=3,15$, $p=0,20$). Однако у пациенток с HSIL чаще встречалась ко-инфекция двумя типами ВПЧ ($\chi^2=5,34$, $p=0,02$; OR=3,88; 95% ДИ 1,10–13,6).

Факторы риска инфицирования ВПЧ-ВКР

Риск инфицирования ВПЧ-ВКР ассоциирован с: возрастом 18-25 лет (OR=1,60; 95% ДИ: 1,16-2,22); семейным положением «не замужем» (OR=1,54; 95% ДИ: 1,11-2,12); ≥ 3 половыми партнерами (OR=2,72; 95% ДИ: 1,92-3,87); половым дебютом до 18 лет в сочетании с ≥ 3 половыми партнерами (OR=3,70; 95% ДИ: 2,28-6,16); отсутствием беременностей (OR=1,53; 95% ДИ: 1,05-2,23) и родов (OR=1,6; 95% ДИ: 1,11-2,29) в анамнезе. Не продемонстрировали влияния на инфицирование ВПЧ-ВКР: табакокурение, длительный прием КОК, применение деструктивных методов лечения шейки матки, гинекологические заболевания и ИППП в анамнезе, рак шейки матки у близких родственников ($p>0,05$).

При помощи регрессионного логистического анализа дана оценка влияния изученных факторов риска на инфицирование ВПЧ-ВКР. Значимые факторы были вынесены в прогностическую модель, данные которой представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Факторы прогноза инфицирования ВПЧ-ВКР

	β	Std. Error	Wald ChiSq	Pr (>Chisq)	OR	95% CI
Intercept	-0,963	0,316	9,280	0,002		
3 и более половых партнеров	1,874	0,332	31,898	<0,001	6,519	3,451-12,729
Возраст 18-25 лет	1,257	0,425	8,753	0,003	3,516	1,551-8,280
Коитархе ≤ 18 лет	-0,658	0,346	3,623	0,057	0,517	0,260-1,016

Графическое изображение результатов логистической регрессии изображено на рисунке 3.



Рисунок 3 – ROC-кривая факторов прогноза инфицирования ВПЧ-ВКР

Чувствительность прогностической модели составила 69%, специфичность – 76,7%, эффективность – 77,5%.

Факторы риска персистенции ВПЧ-ВКР

Через 6 месяцев ДНК ВПЧ обнаружена у 42,8% (36/84) пациенток, соответственно, элиминация вируса произошла у 57,1% (48/84). Результаты генотипирования на 2 этапе исследования представлены на рисунке 4.

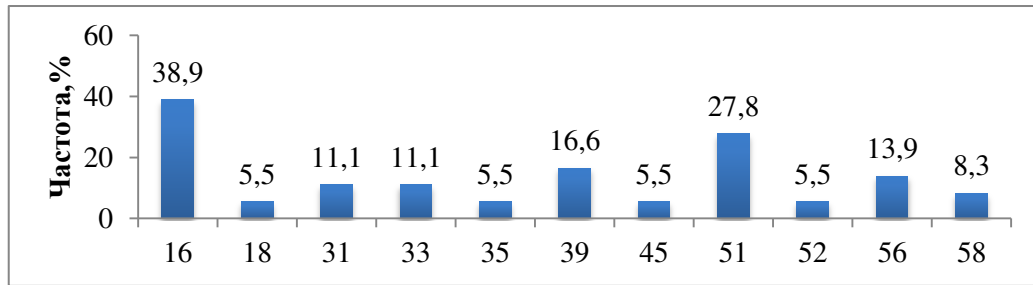


Рисунок 4 – Результаты ВПЧ-генотипирования через 6 месяцев (n=36)

Гистограмма демонстрирует, что через 6 месяцев с большей частотой встречался 16-й тип – 38,9%; 51-й тип сменил 56-й тип и идентифицировался в 27,8%; 39-й выявлялся в 16,6% случаев. Реже определялись 56-й – 13,9%, 31-й и 33-й – по 11,1%, 58-й – 8,3% типы ВПЧ. 18-й, 35-й, 45-й и 52-й встречались в 5,5%. 59-й тип на данном этапе исследования не идентифицировался.

Папилломавирус в виде моно-инфекции встречался у 66,6% пациенток. Несколько типов ВПЧ сочетались в 33,4% случаев: 2 типа – в 22,2%, 3 типа – в 8,3%, 4 типа – в 2,9%. При инфицировании двумя типами ВПЧ выявлена наибольшая частота сочетаний ВПЧ51 с другими типами (11,1%).

Основные факторы риска персистенции ВПЧ-ВКР в течение 6 месяцев: ≥ 3 половых партнеров (ОР=5,01; 95% ДИ: 2,47-10,14), отсутствие беременностей в анамнезе (ОР=1,68; 95% ДИ: 1,05-2,70), комбинация 3-х и более половых партнеров с отсутствием беременностей в анамнезе (ОР=2,19; 95% ДИ: 1,30-3,68). Незамужние пациентки 18-25 лет с ≥ 3 половыми партнерами в 2,5 раза чаще имели положительный ВПЧ-тест в сравнении с незамужними пациентками того же возраста, но имеющими одного-двух половых партнеров (ОР=2,59; 95% ДИ: 1,01-7,11).

Через 12 месяцев персистенция ВПЧ-ВКР диагностирована у 41,7% (15/36) пациенток, самостоятельная элиминация вируса наблюдалась у 58,3% (21/36). Результаты генотипирования на 3 этапе исследования представлены на рисунке 5.

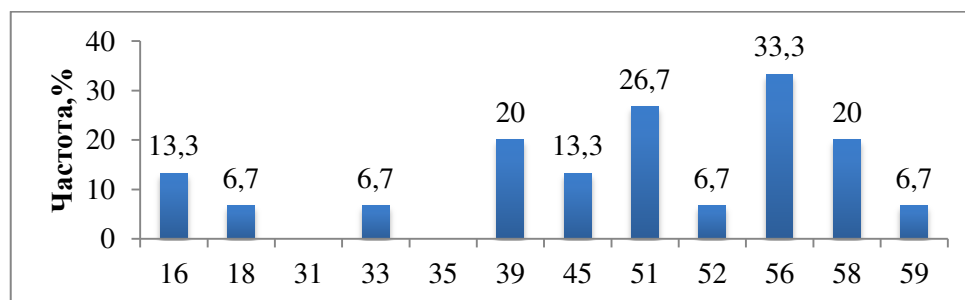


Рисунок 5 – Результаты ВПЧ-генотипирования через 12 месяцев (n=15)

На 3-м этапе исследования частота встречаемости 56-го типа была наибольшей и составила 33,3%. Реже встречались 51-й – 26,7%, 39-й и 58-й – 20%, 16-й и 45-й – 13,3%, 18-й, 33-й, 52-й и 59-й – по 6,7%, типы. Следует отметить, что у одной пациентки на данном этапе исследования вновь обнаружен 59-й тип ВПЧ, что, вероятно, связано с реинфекцией.

Один тип ВПЧ-ВКР идентифицирован у 60% пациенток. Ко-инфекция двумя типами наблюдалась в 26,7%, тремя типами – в 13,3% случаев. Элиминация одного из типов ВПЧ произошла у 33,3%, двух – у 13,3%, трех типов – у 6,7%. Присоединение другого типа ВПЧ-ВКР через 12 месяцев не отмечалось. Реинфекция типом, идентифицированным в начале исследования, диагностирована у 13,3%.

Математический анализ установил значимые факторы риска персистенции ВПЧ-ВКР в течение 12 месяцев: сочетание возраста старше 35 лет с половым дебютом ≤ 18 лет (ОР=3,00; 95% ДИ: 1,46-6,13), возраст 36-45 лет с отсутствием родов в анамнезе в сравнении с возрастом до 35 лет с отсутствием (ОР=2,66; 95% ДИ: 1,41-5,01) и наличием родов (ОР=3,00; 95% ДИ: 1,34-6,67) в анамнезе.

Прогностическая ценность различных методов исследования в выявлении цервикальной патологии, сопряженной с ВПЧ-ВКР

На основании данных гистологического исследования выполнена оценка чувствительности, специфичности, NPV и PPV каждого из методов диагностики заболеваний шейки матки. Прогностическая ценность методов в диагностике LSIL представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Прогностическая ценность различных методов в диагностике LSIL (n=64)

	Традиционная цитология	Жидкостная цитология	Кольпоскопия	Врачебный забор	Самозабор
Se, %	29,7	27,0	75,7	32,0	48,6
Sp, %	70,0	85,0	40,7	74,0	55,6
PPV, %	57,9	71,0	63,6	63,0	60,0
NPV, %	42,2	46,0	55,0	44,0	44,0

Наибольшей чувствительностью в выявлении LSIL обладала расширенная кольпоскопия (75,7%), продемонстрировав высокий показатель ложноположительных результатов. Цитологические методы показали одинаково низкие показатели чувствительности, при этом, специфичность жидкостной цитологии достигала 85%.

Нами определена прогностическая ценность ко-тестирования несколькими методами в диагностике LSIL (Таблица 4).

Таблица 4 – Прогностическая ценность ко-тестирования различными методами в диагностике LSIL (n=64)

Методы диагностики	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	Δ (%)
Традиционная цитология + врачебный забор для ВПЧ-теста	59,5	59,3	66,7	51,6	9,09
Традиционная цитология + самозабор для ВПЧ-теста	64,9	48,1	63,2	50,0	63,6
Традиционная цитология + кольпоскопия	86,5	25,9	61,5	58,3	154,5
Традиционная цитология + врачебный забор для ВПЧ-теста + кольпоскопия	94,6	18,5	61,4	71,4	263,6
Традиционная цитология + самозабор для ВПЧ-теста + кольпоскопия	97,3	11,2	60,0	75,0	318,1
Жидкостная цитология + врачебный забор для ВПЧ-теста	51,4	66,7	67,9	50,0	20
Жидкостная цитология + самозабор для ВПЧ-теста	64,9	51,9	64,9	51,9	80
Жидкостная цитология + кольпоскопия	83,8	37,0	64,6	62,5	180
Жидкостная цитология + врачебный забор для ВПЧ-теста + кольпоскопия	89,2	22,2	61,1	60,0	300

Методы диагностики	Se, %	Sp, %	PPV, %	NPV, %	Δ, %
Жидкостная цитология + самозабор для ВПЧ-теста + кольпоскопия	94,6	11,1	59,4	60,0	360
Врачебный забор для ВПЧ-теста + кольпоскопия	83,8	25,9	60,8	53,8	133,3
Самозабор для ВПЧ-теста + кольпоскопия	91,9	11,1	58,6	50,0	55,5

Самые высокие показатели чувствительности (97,3%) и NPV (75%) в диагностике LSIL выявлены у тройного тестирования традиционной цитологии с самозабором образца для ВПЧ-теста и кольпоскопией, при этом, получена низкая специфичность (11,2%) ввиду большого количества ложноположительных результатов. Сходные показатели прогностической ценности выявлены у сочетания методов традиционной цитологии с врачебным взятием материала для ВПЧ-теста и кольпоскопией. Высокая чувствительность и низкая специфичность получена у комбинации самозабора для ВПЧ-теста, кольпоскопии с жидкостной цитологией и ко-тестирования самозабора влагалищного содержимого с кольпоскопией. Высокий процент получения цитологических ложноотрицательных результатов обусловил низкую чувствительность ко-тестирования цитологического метода с идентификацией ДНК ВПЧ-ВКР. Самая низкая чувствительность отмечена при сочетании методов жидкостной цитологии с врачебным взятием цервикального секрета для ВПЧ-теста. Однако следует обратить внимание на то, что применение жидкостной цитологии позволило получить меньшее количество ложноположительных результатов и, как следствие, самый высокий показатель специфичности (66,7%).

Для эффективной работы программ цервикального скрининга необходимо применять метод, обладающий высокой чувствительностью в выявлении HSIL и рака шейки матки [Фириченко С.В., 2018]. Прогностическая ценность методов в диагностике HSIL продемонстрирована в таблице 5.

Таблица 5 – Прогностическая ценность различных методов в диагностике HSIL (n=64)

	Традиционная цитология	Жидкостная цитология	Кольпоскопия	Врачебный забор	Самозабор
Se, %	10,0	20,0	60,0	50,0	70,0
Sp, %	98,1	96,3	75,9	74,1	57,4
PPV, %	50,0	50,0	31,6	26,3	23,3
NPV, %	85,5	86,7	91,1	88,9	91,2

Самостоятельное взятие образца для ВПЧ-теста показало наибольшую чувствительность (70%) в обнаружении HSIL. Низкие показатели чувствительности и высокие показатели специфичности выявлены у цитологических методов.

Прогностическая ценность ко-тестирования для обнаружения HSIL продемонстрирована в таблице 6.

Таблица 6 – Прогностическая ценность ко-тестирования различными методами в диагностике HSIL (n=64)

Методы диагностики	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	Δ (%)
Традиционная цитология + врачебный забор для ВПЧ-теста	50,0	72,2	25,0	88,6	400
Традиционная цитология + самозабор для ВПЧ-теста	70,0	57,4	23,3	91,2	600
Традиционная цитология + кольпоскопия	60,0	75,9	31,6	91,1	500

Метод	Чувствительность, %	Специфичность, %	Ложноположительный результат, %	Ложноотрицательный результат, %	Число пациентов
Традиционная цитология + врачебный забор для ВПЧ-теста + кольпоскопия	80,0	57,4	25,8	93,9	1000
Традиционная цитология + самозабор для ВПЧ-теста + кольпоскопия	80,1	50,1	22,9	93,1	1200
Жидкостная цитология + врачебный забор для ВПЧ-теста	60,0	72,2	28,6	90,7	150
Жидкостная цитология + самозабор для ВПЧ-теста	70,0	55,6	22,6	90,9	250
Жидкостная цитология + кольпоскопия	60,0	75,9	31,6	91,1	200
Жидкостная цитология + врачебный забор для ВПЧ-теста + кольпоскопия	80,0	55,8	25,8	93,5	450
Жидкостная цитология + самозабор для ВПЧ-теста + кольпоскопия	80,0	50,0	22,9	93,1	550
Врачебный забор для ВПЧ-теста + кольпоскопия	80,0	59,3	26,7	94,2	20
Самозабор для ВПЧ-теста + кольпоскопия	80,0	51,9	23,6	93,4	16,6

Высокая чувствительность (80%) регистрировалась у комбинации кольпоскопии с ВПЧ-тестом независимо от методики приготовления образца, а также при использовании одного из методов цитологии, кольпоскопии и ВПЧ-теста. Высокоспецифичной (75,9%) оказалась комбинация цитологических методов с кольпоскопией.

Низкая чувствительность (50%) выявлена у сочетания традиционной цитологии с ВПЧ-тестированием образца, приготовленного врачом. Однако данный ко-тест показал меньшее количество ложноположительных результатов. При ко-тестировании цитологического метода и идентификации ДНК ВПЧ чувствительность достигала 70%, благодаря применению методики самостоятельного приготовления образца.

Все представленные варианты ко-тестирования показали высокую прогностическую ценность своего отрицательного результата (NPV), что означает отсутствие заболевания (HSIL) при получении отрицательного результата теста.

С целью прогнозирования эффективности диагностики HSIL одновременно всеми методами был выполнен логистический регрессионный анализ с построением ROC-кривой (рисунок 6).

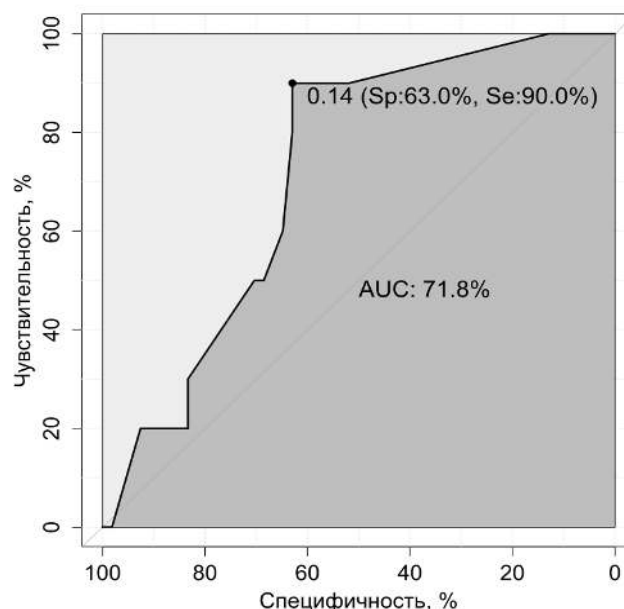


Рисунок 6 – ROC-кривая прогностической модели для выявления HSIL

ROC-кривая демонстрирует, что в 90% случаях совокупность всех диагностических тестов позволит выявить женщин с HSIL, и в 63% отрицательные результаты тестов обусловят отсутствие HSIL у исследуемых пациенток. Предсказательную способность модели можно охарактеризовать как хорошую (71,8%).

Сравнительная оценка эффективности врачебного и самостоятельного приготовления образца для ВПЧ-теста и комплаентности пациенток

На 1 этапе исследования при выявлении ДНК ВПЧ-ВКР обоими методами было получено 84 ВПЧ-ВКР-положительных теста. Генотипы ВПЧ-ВКР чаще идентифицировались в образцах, приготовленных самостоятельно женщиной (90,5% vs 65,5%, $\chi^2=15,2$, $p<0,01$; ОШ=5,0; 95% ДИ: 2,1-11,7). В 8 образцах, полученных клиницистом (при отрицательном результате самозабора), выявлена ДНК ВПЧ, в то время как, методом самозабора (при отрицательном результате врачебного взятия) было получено 29 ВПЧ-положительных тестов. Изолированное применение самостоятельного забора материала позволило в 13 раз чаще выявить ВПЧ-положительных пациенток (9,5% vs 34,5%, $\chi^2=23,8$, $p<0,01$; ОШ=13,1; 95% ДИ: 4,3-39,7). Коэффициент каппы Коэна (k) при сравнении самостоятельного приготовления образца и взятия материала врачом составил 0,6, что интерпретируется, как умеренное согласие между данными методами.

На 2 этапе исследования обоими методиками выявлено 36 ВПЧ-положительных пациенток. Удельный вес положительных результатов превалировал в образцах, приготовленных при помощи устройства самозабора (97,2% vs 61,1%, $\chi^2=12,1$, $p<0,01$; ОШ=22,2; 95% ДИ: 2,7-181,4). При взятии материала врачом (при отрицательном результате самозабора) выявлен 1 ВПЧ-положительный образец, в то время как, методом самозабора (при отрицательном результате врачебного забора) было получено 14 ВПЧ-положительных тестов (2,8% vs 38,9%, $\chi^2=8,2$, $p<0,01$; ОШ=14,0; 95% ДИ: 1,7-110,7). Коэффициент согласия (k) между двумя методиками приготовления образца на данном этапе исследования являлся умеренным и составил 0,6.

На 3 этапе оба метода идентифицировали ДНК ВПЧ-ВКР в 15 случаях. Количество положительных результатов, полученных при изолированном применении самостоятельного приготовления образца и взятия материала клиницистом, было равным – 93,3% (14/15, $\chi^2<0,01$, $p>0,05$). Самотестирование и приготовление образца врачом продемонстрировали почти полное согласие на данном этапе исследования (k=0,9).

При оценке комплаентности к каждому из методов забора материала для ВПЧ-теста выявлено, что 64% пациенток отдали предпочтение самостоятельному приготовлению образца, и лишь 36% - врачебному взятию цервикального секрета ($\chi^2=31,3$, $p<0,01$; ОШ=3,1; 95% ДИ: 2,1-4,7). Исследуемые отметили, что метод самозабора более комфортный (75% vs 22,2%, $p<0,001$), менее болезненный (70,3% vs 22,2%, $p<0,001$) и вызывает меньшее смущение (25% vs 1,4%, $p<0,001$). Единственной причиной предпочтения приготовления образца врачом является большая уверенность, что материал взят правильно (84,7% vs 10,1%, $p<0,01$). Однако после оглашения результатов ВПЧ-тестирования, полученных каждой методикой, 96% исследуемых ответили, что в дальнейшем предпочтут и рекомендуют своим знакомым метод самостоятельного забора влагалищного содержимого, поскольку это просто и не требует визита к врачу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе нашего исследования установлено, что ВПЧ-тестирование в качестве одиночного теста позволяет выявить большее количество женщин, входящих в группу риска по развитию рака шейки матки, в сравнении с цитологическими методами и сочетанием данных исследований. Региональной особенностью явилась наибольшая частота встречаемости 16-го, 39-го и 56-го типов среди организованных женщин репродуктивного возраста. Данные факты обуславливают необходимость применения идентификации большего количества генотипов ВПЧ-

ВКР в программах цервикального скрининга и должны учитываться при проведении вакцинации против ВПЧ.

При получении положительного результата ВПЧ-теста пациенткам показано проведение цитологии (независимо от метода) и расширенной кольпоскопии, что позволит определить персонифицированный алгоритм ведения.

Метод самостоятельного приготовления образца для ВПЧ-теста показал высокую прогностическую ценность и комплаентность пациенток к нему и может быть рекомендован для использования в цервикальном скрининге в качестве альтернативного первичного теста с целью увеличения охвата женского населения.

Выявленные в настоящем исследовании факторы риска ВПЧ-ВКР-инфекции обуславливают необходимость непрерывной санитарно-просветительной работы с населением, начиная с детского периода, о роли вируса папилломы человека в цервикальном канцерогенезе, факторах риска инфицирования и персистенции ВПЧ и мерах их предотвращения, а также формировании установок на самоохранительную концепцию гендерного поведения.

На основании полученных данных был составлен алгоритм по профилактике рака шейки матки, представленный на рисунке 7.

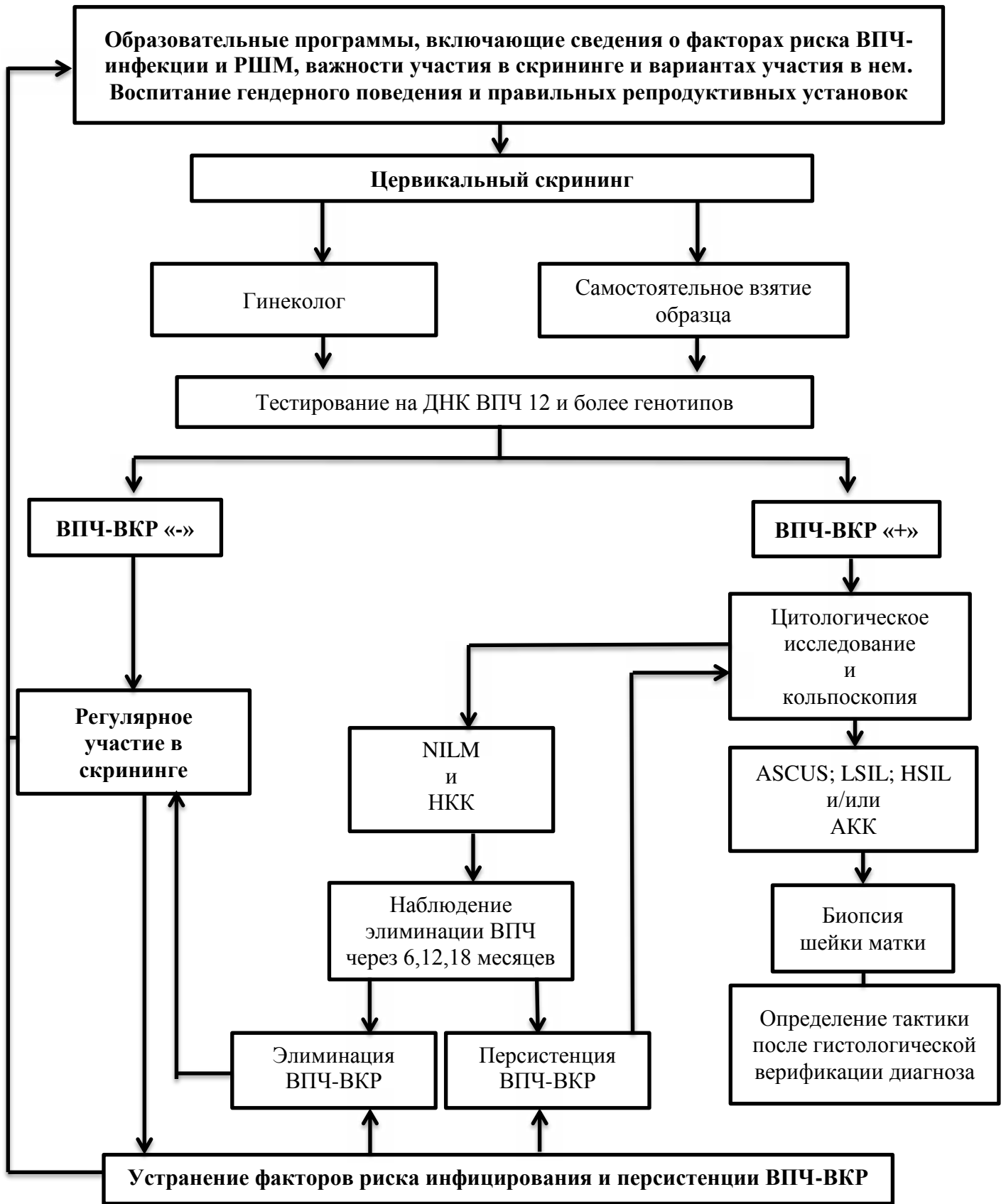


Рисунок 7 - Алгоритм профилактики рака шейки матки

ВЫВОДЫ

1. Распространенность ВПЧ-ВКР среди организованных женщин репродуктивного возраста составила 42%. С наибольшей частотой идентифицируются 16-й, 56-й и 39-й типы. В 52,4% определяется носительство двух и более генотипов ВПЧ-ВКР. 33-й ($p=0,01$) и 58-й ($p=0,05$) типы чаще встречаются у пациенток 18-25 лет; 16-й тип - 26-35 лет ($p=0,005$); 56-й тип – у исследуемых старше 35 лет ($p=0,003$). SIL диагностируются в 73,4%: LSIL – в 57,8%, HSIL – в 15,6% случаев. HSIL чаще ассоциируются с ВПЧ 58-го типа (OR=2,84; 95% ДИ: 1,12-7,18) и ко-инфекцией двумя типами ВПЧ (OR=3,88; 95% ДИ: 1,1-13,6).

2. Факторами риска инфицирования ВПЧ-ВКР у женщин репродуктивного возраста являются: ≥ 3 половых партнеров (OR=2,72; 95% ДИ: 1,92-3,87); возраст 18-25 лет (OR=1,6; 95% ДИ: 1,16-2,22); семейное положение «не замужем» (OR=1,54; 95% ДИ: 1,11-2,12); отсутствие беременностей (OR=1,53; 95% ДИ: 1,05-2,23) и родов (OR=1,6; 95% ДИ: 1,11-2,29) в анамнезе; сочетание полового дебюта до 18 лет и ≥ 3 половых партнеров (OR=3,7; 95% ДИ: 2,28-6,16).

3. Основные факторы риска персистенции ВПЧ-ВКР в течение 6 месяцев являются: ≥ 3 половых партнеров (OR=5,01; 95% ДИ: 2,47-10,14); отсутствие беременностей в анамнезе (OR=1,68; 95% ДИ: 1,05-2,7); сочетание возраста 18-25 лет с семейным положением «не замужем» и ≥ 3 половых партнеров (OR=2,59; 95% ДИ: 1,01-7,11); сочетание ≥ 3 половых партнеров с отсутствием беременностей в анамнезе (OR=2,19; 95% ДИ: 1,3-3,68). Конфаудинг-факторы персистенции ВПЧ-ВКР в течение 12 месяцев: возраст старше 35 лет в сочетании с коитархе ≤ 18 лет (OR=3,00; 95% ДИ: 1,46-6,13); возраст 36-45 лет с отсутствием родов в анамнезе в сравнении с возрастом до 35 лет с отсутствием (OR=2,66; 95% ДИ: 1,41-5,01) и наличием родов (OR=3,00; 95% ДИ: 1,34-6,67) в анамнезе.

4. Цитологические методы и ВПЧ-тестирование обладают низкой чувствительностью в выявлении LSIL (27-29,7% и 32-48,6%, соответственно). Наибольшая чувствительность для диагностики LSIL определена для сочетанного применения традиционной цитологии, кольпоскопии и самозабора образца для ВПЧ-теста (97,3%). Низкая чувствительность к обнаружению HSIL установлена для цитологических методов, кольпоскопии и врачебного забора образца для идентификации ДНК ВПЧ-ВКР. Чувствительность самостоятельного взятия материала для ВПЧ-теста в диагностике HSIL как в качестве изолированного метода, так и при ко-тестировании с цитологией, составляет 70%. При сочетанном применении ВПЧ-теста с кольпоскопией и цитологией показатель чувствительности достигает 80%.

5. Результативность приготовления образца для ВПЧ-теста методом самозабора и взятия материала врачом сопоставима при первичном обследовании и контроле через 6 месяцев ($k=0,6$), а также при контроле через 12 месяцев ($k=0,9$).

6. COMPLAINTность пациенток к методике самостоятельного взятия образца для ВПЧ-теста выше, чем к забору материала клиницистом (64% vs 36%; $p<0,01$; ОШ=3,1; 95% ДИ: 2,1-4,7), что обусловлено большим комфортом, меньшим смущением и меньшей болезненностью ($p<0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Непрерывная санитарно-просветительная работа с населением о роли вируса папилломы человека в цервикальном канцерогенезе, факторах риска инфицирования и персистенции ВПЧ и мерах их предотвращения, а также формирование установок на самоохрнительную концепцию гендерного поведения способствуют снижению риска инфицирования и персистенции ВПЧ-ВКР, как основного фактора развития плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки.

2. Идентификация ДНК ВПЧ-ВКР в программах цервикального скрининга у женщин репродуктивного возраста позволяет формировать группу высокого риска по развитию цервикальной неоплазии.

3. Самостоятельное приготовление образца для ВПЧ-теста может применяться в качестве альтернативного первичного метода цервикального скрининга, позволяющего увеличить количество женщин, участвующих в скрининговых программах.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в ведущих рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации:

1. Результативность и приемлемость обследования на вирус папилломы человека при самостоятельном и врачебном заборе вагинального отделяемого / Т.Е. Белокриницкая, Н.И. Фролова, **О.В. Туранова** [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – №2. – С. 97-105. (**Scopus**).

2. Результаты тестирования на вирус папилломы человека при самостоятельном и врачебном заборе материала / Т.Е. Белокриницкая, Н.И. Фролова, **О.В. Туранова** [и др.] // Consilium Medicum. Акушерство и гинекология. – 2017. - № 1. – С. 56-62.

3. Самостоятельный vs врачебный забор материала для ВПЧ-теста: результативность и приемлемость у пациенток разных возрастных групп/ Т.Е. Белокриницкая, Н.И. Фролова, **О.В. Туранова** [и др.] // Доктор. РУ. Гинекология. Эндокринология. – 2017. - № 7 (136). – С. 8-14.

4. Белокриницкая, Т.Е. Сравнительная оценка прогностической ценности самостоятельного и врачебного забора материала для ВПЧ-теста / Т.Е. Белокриницкая, **О.В. Туранова**, Н.И. Фролова // Гинекология. – 2018. – №2. – С. 51-54.

5. Современный подход к первичному цервикальному скринингу (обзор литературы) / **О.В. Туранова**, Т.Е. Белокриницкая, Н.И. Фролова [и др.] // Acta biomedica scientifica. 2018. – № 3 (3). – С. 47-53.

6. **Туранова, О.В.** Особенности ВПЧ-инфекции у женщин репродуктивного возраста и эффективные методы диагностики ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки / О.В. Туранова, Т.Е. Белокриницкая // Фарматека. – 2019.- №26 (6). – С. 62–65.

7. ВПЧ-инфекция: проспективное наблюдение элиминации и оценка факторов риска персистенции / **О.В. Туранова**, Т.Е. Белокриницкая, Е.П. Белозерцева [и др.] // Доктор.Ру. Гинекология. – 2019. – №4 (159). – С.31-35.

Публикации в иных изданиях:

8. Эффективность и приемлемость тестирования на вирус папилломы человека при самостоятельном и врачебном заборе материала / В.А. Плетнева, **О.В. Туранова**, К.Н. Шемякина [и др.] // Материалы XVI межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых: сборник научных трудов: электронный ресурс. Читинская государственная медицинская академия. – 2017. – С. 163-164.

9. Сравнительная оценка эффективности и приемлемости самостоятельного и врачебного забора материала для ВПЧ-теста у пациенток раннего фертильного возраста / Н.И. Фролова, Т.Е. Белокриницкая, **О.В. Туранова** // Забайкальский медицинский журнал. – 2017. – №1. – С. 32.

10. Белокриницкая, Т.Е. Сравнительная оценка самостоятельного и врачебного забора материала для ВПЧ-тестирования / Т.Е. Белокриницкая, **О.В. Туранова**, Н.И. Фролова // Opinion Leader. Гинекология. – 2018. – №1 (2). – С. 106-108.

11. **Turanova, O.V.** Prognostic values of different methods of HSIL and cervical cancer detection / O.V. Turanova, A.V. Avrachenkova, K.A. Kolmakova // Материалы XVII межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной 65-летию

Читинской государственной медицинской академии: сборник научных трудов. Читинская государственная медицинская академия. – Чита, 2018. – С. 380.

12. **Туранова, О.В.** Оценка прогностической ценности различных методов в выявлении HSIL и рака шейки матки / О.В. Туранова, А.В. Авраченко, К.А. Колмакова // Материалы XVII межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной 65-летию Читинской государственной медицинской академии: сборник научных трудов. Читинская государственная медицинская академия. Чита, 2018. – С. 115.

13. **Туранова, О.В.** Сравнительная оценка чувствительности и специфичности различных методов в диагностике поражений HSIL / О.В. Туранова, А.В. Авраченко, К.А. Колмакова // Материалы всероссийского научного форума студентов и молодых ученых с международным участием «Студенческая наука – 2018». – СПб, 2018. – С. 56.

14. Чувствительность различных методов диагностики заболеваний шейки матки для выявления HSIL / **О.В. Туранова**, Т.Е. Белокриницкая, А.В. Авраченко [и др.] // Материалы всероссийской научно-практической конференции акушеров-гинекологов «Версии и контраверсии современной гинекологии и репродуктивной медицины». – Чита, 2018. – С. 78-79.

15. Belokrinitzkaya, T. HPV-detection in self-sampling versus clinician-collected samples of vaginal discharge: efficiency, acceptability and predictive value / T. Belokrinitzkaya, N. Frolova, **O. Turanova** // Abstract Book of the 26th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI). – London, 2018. – P. 81-82.

16. ВПЧ-инфекция: распространенность и пути повышения эффективности диагностики [Электронный ресурс] / **О.В. Туранова**, Т.Е. Белокриницкая, Н.И. Фролова [и др.] // Женское здоровье и репродукция. – 2018. – № 7 (26). URL: <http://journal.gynecology.school/statyi/vpch-infekcija-rasprostranennost-i-puti-povysheniya-jeffektivnosti-diagnostiki/>.

17. Efficiency and acceptability of human papillomavirus detection on self-collected versus clinician-collected samples in vaginal discharge/ T. Belokrinitzkaya, N. Frolova, **O. Turanova**, et al // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2019. – Vol. 234. – P. e161. (Scopus).

18. Чувствительность методов в диагностике поражений шейки матки класса HSIL / **О.В. Туранова**, Т.Е. Белокриницкая, Е.П. Белозерцева [и др.] // Новые технологии в акушерстве и гинекологии»: сборник научных трудов Дальневосточной региональной научно-практической конференции / отв.ред. Пестрикова Т.Ю. – Хабаровск: Издательство ДВГМУ, 2019. – С. 142-146.

19. **Turanova, O.V.** Risk factors for HPV-HR persistence in women of reproductive age / O.V. Turanova, A.V. Avrachenkova // Материалы XVIII межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых Читинской государственной медицинской академии: сборник научных трудов. Читинская государственная медицинская академия. Чита, 2019. – С. 394.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АКК – аномальная кольпоскопическая картина
ВПЧ – вирус папилломы человека
ВПЧ-ВКР – вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска
ВПЧ-ТЕСТ – выявление ДНК вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска
ДИ – 95% доверительный интервал
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ИППП – инфекции передаваемые половым путем
КОК – комбинированные оральные контрацептивы
ОР – относительный риск
ОШ – отношение шансов
ASCUS – клетки плоского эпителия с атипией неясного значения
CIN – цервикальная интраэпителиальная неоплазия
HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesion) – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени
k (Cohen's kappa) – коэффициент каппы Коэна
LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion) – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени
NILM (no intraepithelial lesion or malignancy) – интраэпителиальные изменения и злокачественные процессы отсутствуют
NPV (negative predictive value) – прогностическая ценность отрицательного результата
PPV (positive predictive value) – прогностическая ценность положительного результата
ROC (receiver operating characteristic) – график, показывающий зависимость количества выявленных истинно положительных и ложноотрицательных результатов
SE (sensitivity) – доля положительных результатов теста в группе больных пациентов (истинно положительных)
SIL (squamous intraepithelial lesion) – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение
SP (specificity) – доля негативных результатов теста в группе здоровых пациентов (истинно отрицательных)