

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Туранова Оксана Валерьевна

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

14.01.01 – акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

заслуженный врач РФ

доктор медицинских наук, профессор

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна

Чита – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Проблема рака шейки матки у женщин репродуктивного возраста	13
1.1.1. Эпидемиология рака шейки матки в мире.....	13
1.1.2. Эпидемиология рака шейки матки в Российской Федерации	15
1.2. Роль вируса папилломы человека в цервикальном канцерогенезе	17
1.2.1. Общие представления о вирусе папилломы человека и ВПЧ-ассоциированной цервикальной патологии.....	17
1.2.2. Факторы риска ВПЧ-ВКР инфекции и сопряженных с ВПЧ-ВКР заболеваний шейки матки.....	21
1.3. Современные направления скрининговых программ	27
1.3.1. Значимость профилактических мер в борьбе с РШМ	27
1.3.2. Препятствия для проведения цервикального скрининга	32
1.3.3. Внедрение устройств самостоятельного забора влагалищного содержимого для ВПЧ-теста	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	36
2.1. Дизайн и материалы исследования	36
2.2. Методы исследования	39
2.3. Статистическая обработка данных	49
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	53
3.1. Распространенность папилломавирусной инфекции и ВПЧ-ВКР ассоциированной патологии шейки матки среди организованных женщин репродуктивного возраста	53

3.1.1. Распространенность ВПЧ высокого онкогенного риска среди организованных женщин репродуктивного возраста.....	53
3.1.2. Частота встречаемости LSIL и HSIL среди организованных женщин репродуктивного возраста.....	60
3.2. Конфаундинг-факторы ВПЧ-ВКР-инфекции у организованных женщин репродуктивного возраста	70
3.2.1. Факторы риска инфицирования ВПЧ-ВКР.....	70
3.2.2. Факторы риска персистенции ВПЧ-ВКР.....	80
3.3. Прогностическая ценность различных методов исследования в выявлении цервикальной патологии, сопряженной с ВПЧ-ВКР	89
3.3.1. Прогностическая ценность методов в выявлении LSIL и HSIL.....	89
3.3.2. Сравнительная оценка эффективности врачебного и самостоятельного приготовления образца для ВПЧ-теста и комплаентности пациенток.....	97
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	102
ВЫВОДЫ	111
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	113
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	114
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	116

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

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 желёз) и 3-е место в общей структуре заболеваемости женщин раком в мире [119]. 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 [16]. Ежегодная смертность от РШМ составляет 9,6 на 100 000 женского населения, в перерасчете на абсолютные числа это около 7 тыс. российских пациенток [28]. За последние десятилетия показатель заболеваемости РШМ приобрел тенденцию к «омоложению» и возрос в 2 раза у женщин в возрастной группе до 30 лет [55]. У женщин от 25 до 40 лет инвазивные формы РШМ составляют практически 30% [56].

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) [17]. 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 [16]. 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 [18].

Актуальной остается проблема отсутствия единой государственной программы цервикального скрининга на территории Российской Федерации [54]. 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 [172]. 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 [93;111;129;140;172]. Для привлечения в участие в цервикальном скрининге большего числа женщин, были разработаны различные устройства, позволяющие самостоятельно приготовить образец для последующей идентификации ВПЧ [70;74;79;86,102;155;173]. 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, рассылки приглашений пациенткам на осмотр [71;73].

Степень разработанности темы

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. 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 исследования

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 апробации 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.

Внедрения

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».

Личный вклад соискателя

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).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Проблема рака шейки матки у женщин репродуктивного возраста

1.1.1. Эпидемиология рака шейки матки в мире

Рак шейки матки 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 [28;91]. В настоящее время в мире проживают 2784 млн. женщин в возрасте от 15 лет и старше, которые имеют риск развития РШМ [172]. По данным ICO HPV Information Centre (2019), РШМ занимает третье место в общей структуре женских онкологических заболеваний и второе место у женщин в возрасте от 15 до 44 лет (после рака молочных желез). Ежегодно у 569 847 женщин диагностируется цервикальная неоплазия и 311 365 человек в последующем умирают от нее [119]. Среди причин смертности женщин от рака в мире РШМ стоит на третьем месте после рака молочной железы и рака легкого [66]. По данным CDC (2014), более 4000 женщин в год умирают от рака шейки матки, при этом 93% случаев заболеваемости можно предотвратить путем скрининга и вакцинации против ВПЧ [83].

Рак шейки матки распространен в 45 странах мира. Известно, что уровень заболеваемости и смертности в четыре раза выше в странах с низким и средним уровнем развития по сравнению с высокоразвитыми странами. Так, более 85% случаев гибели женщин от РШМ приходится на страны с низким и средним уровнем дохода [172]. Аналогичная картина наблюдается и для 5-летней относительной выживаемости: менее 20% в низкоресурсных странах и более 65% в высокоразвитых странах [93]. В отчете ICO HPV Information Centre (2019) указано, что показатели заболеваемости и смертности в мире от цервикальной неоплазии составляют 14,0 и 6,8 на 100 тыс. женского населения (соответственно), и варьируют от 15,7 и 8,3 на 100 000 в низкоресурсных странах и до 9,9 и 3,3 – в странах с высоким уровнем экономического развития [119]. Самые высокие показатели заболеваемости РШМ

зарегистрированы в Колумбии (46 на 100 000) и в Коста-Рике (26 на 100 000) [48]. Лидирующие позиции по заболеваемости РШМ занимают Восточная Африка, Центральная и Южная Америка, Южная и Юго-Восточная Азия, и Западная часть Тихого океана. В большинстве развитых стран мира за последние три десятилетия данные показатели имеют тенденцию к снижению, благодаря скрининговым программам и своевременному лечению [91]. Эффективность скрининговых программ, направленных на снижение заболеваемости и смертности от рака шейки матки зависит от нескольких факторов, включая активное участие целевой аудитории. Известно, что злокачественные новообразования чаще диагностируются у женщин, которые никогда не подвергались скринингу [99]. К примеру, в 2012 году в США было выявлено, что 8 миллионов (10%) американских женщин 21-65 лет в течение 5 лет ни разу не участвовали в цервикальном скрининге [83;153]. В 2015 году, в группе американских женщин в возрасте от 21 до 30 лет зафиксирован самый низкий показатель участия в скрининге на РШМ (78,3%) [82]. Согласно прогнозам экспертов ВОЗ, при отсутствии должного внимания и задержке с принятием необходимых мер в течение ближайших 10 лет смертность от цервикальной неоплазии возрастет на 25% [91]. К 2030 году ожидается, что от РШМ будут погибать свыше 470 000 женщин ежегодно, при этом около 95% этих смертей будут приходиться на страны со средним уровнем дохода [153].

По мнению американских экспертов CDC (2014), благодаря скринингу и вакцинации против ВПЧ, распространённость РШМ можно снизить на 93%, а смертность от него и вовсе свести к нулю [83]. Международная организация по исследованиям в области рака (IARC) декларировала, что профилактика рака шейки матки должна быть направлена именно на предотвращение инфицирования и дальнейшей персистенции вируса папилломы человека [34].

1.1.2. Эпидемиология рака шейки матки в Российской Федерации

Для здравоохранения Российской Федерации РШМ является достаточно значимой проблемой и занимает пятое место в структуре всех онкологических заболеваний среди женского населения [7;16;28]. С 2007 года отмечается рост общероссийского показателя заболеваемости РШМ с 17,5 до 22,3 на 100 тыс. женского населения (прирост 25,8%) [16;17]. Для здравоохранения Российской Федерации РШМ является достаточно значимой проблемой и занимает пятое место в структуре всех онкологических заболеваний среди женского населения [7;16;28]. С 2007 года отмечается рост общероссийского показателя заболеваемости РШМ с 17,5 до 22,3 на 100 тыс. женского населения (прирост 25,8%) [16;17]. По-прежнему, высок удельный вес регистрации злокачественных поражений III-IV стадии (32,5%) [16;17]. Больше число случаев злокачественной цервикальной неоплазии отмечается в возрастной группе 35-54 лет. Примечательно, что в настоящее время РШМ имеет тенденцию к «омоложению», и занимает первое место среди всех онкологических заболеваний у женщин до 30 лет, а также почти в 2 раза чаще регистрируется в возрастной группе 15-39 лет (3954 случаев против 1654 случаев в группе 40-44 лет) [20;55;56]. Существенна роль РШМ как причины смерти женщин до 30 лет (в 7,1% случаев) и 40-49 лет (в 17,3% случаев). Стандартизованный показатель заболеваемости РШМ в России в 2017 году составил 15,7 на 100 тыс. женского населения. Высокий показатель заболеваемости раком шейки матки отмечается в СФО – 20,9 и в ДФО – 18,7 на 100 тыс. населения. Самые низкие показатели зафиксированы в Северо-Кавказском ФО – 11,3 и центральном ФО – 13,2 на 100 тыс. населения. В Забайкальском крае показатель заболеваемости РШМ в 2017 году составил 41,5 на 100 тыс. женского населения, превысив общероссийский показатель в 2,6 раза [16;17].

Таким образом, показатели заболеваемости и смертности от РШМ, по-прежнему, имеют тенденцию к росту. Негативный тренд – это «омоложение» РШМ, выдвигающее его на первое место среди всех онкологических заболеваний у женщин

до 30 лет, а также почти в 2 раза чаще встречающееся в возрастной группе 15-39 лет. Современным направлением большинства стран мира является поиск и внедрение эффективных программ цервикального скрининга [58].

По-прежнему, высок удельный вес регистрации злокачественных поражений III-IV стадии (32,5%) [16;17]. Большое число случаев злокачественной цервикальной неоплазии отмечается в возрастной группе 35-54 лет. Примечательно, что в настоящее время РШМ имеет тенденцию к «омоложению», и занимает первое место среди всех онкологических заболеваний у женщин до 30 лет, а также почти в 2 раза чаще регистрируется в возрастной группе 15-39 лет (3954 случаев против 1654 случаев в группе 40-44 лет) [20;55;56]. Существенна роль РШМ как причины смерти женщин до 30 лет (в 7,1% случаев) и 40-49 лет (в 17,3% случаев). Стандартизованный показатель заболеваемости РШМ в России в 2017 году составил 15,7 на 100 тыс. женского населения. Высокий показатель заболеваемости раком шейки матки отмечается в СФО – 20,9 и в ДФО – 18,7 на 100 тыс. населения. Самые низкие показатели зафиксированы в Северо-Кавказском ФО – 11,3 и центральном ФО – 13,2 на 100 тыс. населения. В Забайкальском крае показатель заболеваемости РШМ в 2017 году составил 41,5 на 100 тыс. женского населения, превысив общероссийский показатель в 2,6 раза [16;17].

Таким образом, показатели заболеваемости и смертности от РШМ, по-прежнему, имеют тенденцию к росту. Негативный тренд – это «омоложение» РШМ, выдвигающее его на первое место среди всех онкологических заболеваний у женщин до 30 лет, а также почти в 2 раза чаще встречающееся в возрастной группе 15-39 лет. Современным направлением большинства стран мира является поиск и внедрение эффективных программ цервикального скрининга [58].

1.2. Роль вируса папилломы человека в цервикальном канцерогенезе

1.2.1. Общие представления о вирусе папилломы человека и ВПЧ-ассоциированной цервикальной патологии

Вирус папилломы человека (ВПЧ) - это группа вирусов, относящаяся к семейству Papillomaviridae, группе Human Papillomavirus, особенностями которых являются отсутствие внешней оболочки, строгая эпителиотропность, а также способность вызывать пролиферацию эпителия кожи и слизистых оболочек [35;86;115]. В настоящее время описано более 200 типов папилломавирусов, из них - 34 поражают аногенитальную область, а 15 типов ответственны за развитие злокачественных поражений шейки матки [48]. Основополагающую роль в развитии злокачественной трансформации эпителиальных клеток играют папилломавирусы из группы высокого риска - 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82 [3;86; 116]. Классификация часто встречаемых типов ВПЧ представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Часто встречаемые генотипы ВПЧ

Группа вируса	Генотип	Характер повреждения
Высокого риска	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51,52, 56, 58, 59, 68, 73, 82	Предраковые и злокачественные процессы шейки матки
Потенциально высокого риска	26, 30, 34, 53, 66, 67	Редко вызывают злокачественные новообразования
Низкого риска	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61,70, 72, 81	Остроконечные кондиломы, дисплазия легкой степени

Влияние ВПЧ на клетки шеечного эпителия напрямую зависит от принадлежности вируса к той или иной филогенетической группе. Выделяют 5 основных филогенетических групп: α , β , γ , μ , ν . Установлено, что генотипы ВПЧ,

тропные к слизистой оболочке шейки матки, способны вызывать злокачественную трансформацию и относятся к роду Alpha ($\alpha 5$, $\alpha 6$, $\alpha 7$ и $\alpha 9$) [35;48].

По данным мировой статистики, около 85% женского населения в разные периоды жизни инфицируются ВПЧ, при этом у женщин репродуктивного возраста частота инфицирования варьирует от 5 до 40 % [48;86]. Чаще ВПЧ инфицируются молодые девушки до 25 лет [119]. Эксперты CDC заключили, что более 20 млн. человек (около 15% популяции) инфицируются вирусом и ежегодно эта цифра увеличивается на 6,2 млн. [83]. Наибольший уровень инфицирования ВПЧ наблюдается в Австралии (68%), наименьший - в Испании (2–5%) [48]. В Аргентине и Гондурасе показатель приближается к 40%, во Вьетнаме – к 35% [34;125], а в Российской Федерации достигает 27,1% [42]. В США, несмотря на высокий социально-экономический уровень, ПВИ встречается в 26% случаев, в Канаде у 21,8% [40]. Средние показатели распространенности ПВИ отмечаются в Германии (22,8%), Тайвани (16,2%), Дании (15,4%), Бельгии и Франции (12%), Швеции (12,8%), Корею (12,6%), Японии (10,7%) [34;40;138]. В Иране и Китае удельный вес ВПЧ-инфицированных составляет около 9% [136;164]. ВПЧ-инфекция у женщин с нормальной цитологией выявляется примерно в 11-12%, при этом самые высокие показатели у стран Африки к югу от Сахары (24%), Восточной Европы (21%) и Латинской Америки (16%) [66;93;116]. Удельный вес ВПЧ-положительных пациенток в возрастной группе менее 25 лет существенно выше (около 30%), чем у женщин старшего возраста (25-34 лет – около 12%, 35-44 лет – около 6%, 45-65 лет – менее 5%) [116;119;157;170].

Ежегодно в РФ регистрируется около 50 000 новых случаев ВПЧ-инфекции [19]. Папилломавирусная инфекция (ПВИ) с большей частотой встречается в Республике Тыва (74,4%), Санкт-Петербурге (56,2%) и в Челябинске (43,9%) [34].

Согласно отчету Information Centre on HPV and Cancer (2019), наиболее распространенными считаются 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58 типы [119]. Чаще остальных во всем мире встречаются 5 типов ВПЧ: 16 (3,2%), 18 (1,4%), 52 (0,9%),

31 (0,8%) и 58 (0,7%) [93]. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в различных регионах мира, спектр генотипов ВПЧ варьирует, поэтому условно выделяют «европейские» (16-й, 18-й, 31-й, 33-й, 45-й и др.) и «азиатские» типы ВПЧ (52-й, 58-й, 59-й, 65-й и др.) [14;117;119]. К примеру, в Бразилии наиболее распространены 16 и 56 типы ВПЧ. При этом 56 тип чаще встречается у женщин с нормальной цитологией или неоплазией низкой степени, в то время как 16 тип обнаруживается в сочетании с более тяжелыми поражениями [111]. В Мексике чаще встречаются 58 и 31 типы [109]. В Канаде – 16 и 31, при этом наибольшая распространенность ВПЧ отмечается в Северной части [166]. В Индонезии у 50% инфицированных пациенток обнаруживается ВПЧ 18-го типа [133]. В Таиланде чаще остальных встречаются 72, 52, 62 и 16-й типы ВПЧ, а в Китае (провинция Шаньдун) – 16, 52 и 58-й [34]. В Норвегии высокий удельный вес 16, 51 и 31 типов [100]. В Англии лидирующие позиции занимают 16 и 18 типы [169].

На территории России лидирующую позицию также занимает 16 тип ВПЧ, в то время как частота распространенности остальных типов в разных регионах переменна [4;34;42]. Отмечается, что для ВПЧ-16 характерна не только наибольшая распространенность, но и высокие показатели вирусной нагрузки [1;2;34;42;45;68]. По данным некоторых исследователей, чаще других встречаются 31, 39, 45 и 52-й типы [4;34]. Другие авторы указывают на более частую распространенность 33-го, 45-го, 51-го и 52-го типов [2;45;61]. ПВИ в разных популяционных группах женского населения репродуктивного возраста России встречается с различной частотой. Так, удельный вес ВПЧ-положительных в Ямало-Ненецком автономном округе и Хабаровском крае составил 10%, среди жителей Московского региона – 14%, в Екатеринбурге – 20,8%, Иркутске – 28%, у жителей Алтайского края – 35%, Кемеровской области – 36,7%, республике Тыва – 38,2%, в Челябинске – 43,9%, Томске и Томской области – 49,4% и Санкт-Петербурге – 56,2% [4;34;60]. В Нижнем Новгороде чаще определяются 56, 16 и 51-й типы, Челябинской и Ростовской областях - 16, 31 и 51-й [34]. У женщин, проживающих в субъектах

Сибирского Федерального округа, выявлена высокая распространенность ВПЧ 39-го типа (в Кемеровской области) и ВПЧ-56 (в Томской области и Республике Тыва). Удельный вес пациенток с ВПЧ-16 распределился следующим образом: Республика Тыва – 59,1%; Кемеровская область – 43,6%; Томская область – 53,9%. Общим трендом во всех сравниваемых регионах Сибири являлась кратно меньшая частота распространенности генотипа ВПЧ-18 в сравнении с ВПЧ-16: в Республике Тыва – в 4,6 раза (12,9%); в Кемеровской области – в 8,1 раза (5,4%); в Томской области – более чем в 6 раз (менее 8,4%) [4;60].

Развитие предраковых и злокачественных процессов шейки матки обусловлено персистенцией папилломавируса свыше 2 лет [3;42;48;91]. При отсутствииотягощающих факторов интраэпителиальные поражения низкой степени способны регрессировать в течение нескольких лет. При отсутствии лечения CINII+ прогрессируют до рака шейки матки [36;49;172]. По данным экспертов ВОЗ, примерно у 1-2% женщин ежегодно выявляют CINII+. У ВИЧ-инфицированных женщин данная группа поражений выявляется в 10% случаев [172].

Известно, что примерно за 70% всех случаев РШМ в мире ответственны 16-й и 18-й типы, а также за 41% - 67% случаев HSIL и 16-32% - LSIL. Остальные случаи РШМ ассоциированы с 31-м, 33-м, 35-м, 45-м, 52-м и 58-м типами [66;92;142;172].

Имеются данные, что ВПЧ способен к самостоятельной элиминации из организма в течение 1-8 месяцев [19] и до 12 (в 53%), 24 (79%), 36 (87%) и 48 (89%) месяцев [128]. Важную роль в элиминации вируса играет иммунный ответ, а именно, работа CD4+ и CD8+ лимфоцитов [116]. Большинство авторов отмечают, что благодаря работе иммунной системы у подростков и молодых женщин в 80–90% случаев происходит более быстрая самоэлиминация вируса и регрессия имеющейся ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки. [86;91]. Важно учитывать тот факт, что механизмы и сроки элиминации во многом зависят от наличия конфаундинг-факторов [19;48;58;86].

1.2.2. Факторы риска ВПЧ-ВКР инфекции и сопряженных с ВПЧ-ВКР заболеваний шейки матки

Доказано, что непосредственное влияние на развитие ВПЧ-ассоциированной патологии оказывают множество факторов внешней и внутренней среды. Важнейшим эндогенным ко-фактором инфицирования является снижение иммунной реактивности организма. Иммунный ответ влияет на механизмы элиминации либо дальнейшей персистенции вируса вплоть до прогрессирования инфекции [41;65;92;168]. Попадая в организм, папилломовирус адгезируется на базальных и супрабазальных клетках эпителия благодаря протеогликан гепарин сульфату. Освобождаясь от оболочки, вирус внедряет свою ДНК в клетку хозяина, которая некоторое время находится в неинтегрированном состоянии (отдельно от генома клетки хозяина). Это соответствует стадии репродуктивной инфекции. Далее, у большинства инфицированных в результате срабатывания иммунных механизмов и десквамации эпителия происходит самоэлиминация вируса из организма [3;48;168]. Со стороны человеческого организма первой в иммунный ответ вступает система врожденного иммунитета, представленная макрофагами, нормальными клетками-киллерами (NK), антигенпрезентирующими клетками (АПК), моноцитами, полиморфными лейкоцитами, которые уничтожают вирус посредством выработки интерферонов или фагоцитоза. Далее активируется адаптивный иммунитет за счет выработки Т- и В-лимфоцитов, уничтожающих инфекта и способных вырабатывать иммунную память. При ослабленной иммунной реактивности организма происходит персистенция вируса в базальных клетках эпителия, в геном которых встраивается ДНК ВПЧ, что соответствует интегративной стадии [10;47;63;168]. Данные процессы являются пусковым фактором к патологической трансформации нормального эпителия в диспластический, вплоть до его малигнизации [26;40]. Интеграция тесно связана с нестабильностью генома, устойчивостью к лечению и, как следствие, неблагоприятным прогнозом. Таким образом, длительная персистенция вируса в организме человека обусловлена его устойчивостью к

внешним факторам среды, эпителиофильностью и отсутствием виремии, что затрудняет выработку антител иммунной системы и длительного, надежного иммунитета [35;65]. У большинства инфицированных женщин папилломавирус спонтанно самоэлиминируется, в среднем, через 1-2 года, и только у 10-20% продолжается персистенция вируса в организме [26;43;91;129]. Основную роль в элиминации ВПЧ играет система Т-хелперов, дефицит которых обуславливает длительную персистенцию вируса, и развитие субклинических и клинических проявлений ПВИ [34;35;53;116]. Инкубационный период от момента инфицирования вирусом до возникновения клинических проявлений составляет 1-8 месяцев [19]. Большинство авторов отмечают, что у подростков и молодых женщин в 80–90% случаев происходит более быстрая самоэлиминация вируса и регрессия имеющейся ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки за счет работы клеточного иммунитета. Элиминация ВПЧ у подростков может произойти через 8 месяцев, а у женщин 18–25 лет — 1,5–2 года. Важно учитывать тот факт, что механизмы элиминации и ее сроки во многом зависят от наличия сопутствующих конфаундинг-факторов [19;48;49;65;86;91].

Персистенция канцерогенных типов ВПЧ более 2 лет является наиболее доказанным фактором прогрессии предраковых состояний шейки матки [86;91;134]. Трансформация предраковых процессов в РШМ происходит в течение 10-20 лет [19;86;91]. При персистенции ВПЧ 16-го типа риск плоскоклеточного интраэпителиального поражения составляет 40–50%, 26-го типа — 30–40%; 31-го, 58-го, 82-го типов — 20–30%; 18-го, 33-го, 35-го, 51-го, 52-го типов — 10–20% [19]. При инфицировании ВПЧ16 и ВПЧ31 механизмы элиминации более длительные [128]. В мета-анализе Rositch (2013) было показано, что 16, 31, 33 и 52-й генотипы ВПЧ чаще остальных склонны к персистенции [145]. Ко-инфицирование несколькими типами ВПЧ предрасполагает к длительной персистенции [78], а также повышает риск последующей злокачественной трансформации [42;76;153;165]. По данным В.И. Кисиной (2014) у 5-30 % женщин выявляется сочетание нескольких

типов ВПЧ [19]. Имеются данные, риск развития CINIII повышается при персистенции папилломавируса, нежели при первичном инфицировании [113]. Доказано, что сочетание ВПЧ-16/18 типов существенно повышает риск развития интраэпителиальных поражений шейки матки [76;92;172].

Женщины с ВИЧ-инфекцией относятся к группе высокого риска по возникновению ВПЧ-ассоциированных предраковых заболеваний и рака шейки матки в более раннем возрасте [86;91]. ВИЧ - позитивные женщины в 2,2 раза более подвержены заражению ВПЧ по сравнению с ВИЧ - отрицательными [92], а риск развития РШМ почти в 20 раз выше по сравнению с общей популяцией женщин [19].

Также, высокая частота встречаемости персистенции вируса ВПЧ и развития предраковых заболеваний в группе женщин с аутоиммунными заболеваниями, в частности с СКВ. Некоторые исследователи отмечают, что рак шейки матки в 1,5 раза чаще встречается у женщин с СКВ [15]. В 9 раз чаще встречается ВПЧ у пациенток, получавших длительное время иммунодепрессанты по поводу трансплантации органов, при этом скорость прогрессии предрака до РШМ в 17 раз выше по сравнению с таковой в общей популяции [66].

Прогностическая ценность вирусной нагрузки на сегодняшний день не однозначна. Одни авторы указывают на то, что риск развития тяжелых диспластических процессов связан с высокой концентрацией вирусных копий в образцах. Другие же авторы считают, что показатели вирусной нагрузки не отражают истинного воздействия ВПЧ на эпителиальную клетку [21;57;119]. Некоторые исследователи считают, что вероятность развития РШМ при выявлении свыше 5000 геномов очень высока [26;40]. Carcorino и соавт. (2012) отмечают, что связь количества копий ДНК с вероятностью развития предраковых стадий выявлена только для ВПЧ 16 типа, в то время как для других канцерогенных генотипов папилломавируса точно не определена либо не изучена [154]. Некоторые исследования определили, что для персистенции 16 типа и обусловленной им цервикальной патологии характерно низкое количество копий генома, в то время как

при инфицировании 31 и 33 типами выявляется более высокая вирусная нагрузка [134]. Таким образом, в настоящее время нет единого общепризнанного подхода к интерпретации полученной вирусной нагрузки ВПЧ и ее клинической значимости.

Известно, что основным путем инфицирования человека ВПЧ – половой (вне зависимости от форм половых контактов). Другие пути передачи также возможны, но их роль в возникновении цервикальной дисплазии незначительна [35;144]. Важное место занимает высокая сексуальная активность с многочисленными половыми партнерами [36;39;48;119;144;152;165]. Частота развития ПВИ прямо пропорциональна числу половых партнеров: при наличии 1 партнера ВПЧ выявляется у 17%, 5 партнеров и более – у 83% женщин [29]. Большинство исследований показало, что преобладающее количество людей инфицируются ВПЧ вскоре после сексуального дебюта. Вероятность заражения при однократном половом контакте составляет 46–67%, а через 2 года после начала половой жизни уже 82% женщин считаются инфицированными. Особое значение имеет ранний сексуальный дебют у девочек-подростков, что связано с расположением зоны трансформации на экзоцервиксе (за счет эктопии) и способствует более быстрому проникновению вируса в клетки [7;29;35;39;49;64;91;172;153;116]. Некоторые авторы указывают на то, что у женщин, находящихся в браке, вирус папилломы человека встречается реже, чем у незамужних женщин [137;139].

Использование барьерных методов контрацепции не предотвращает полностью развитие предраковых состояний шейки матки и РШМ, но позволяет снизить риск их развития [35;49;144]. Некоторые авторы отмечают, что ритуальное обрезание крайней плоти у мужчин в 3 раза позволяет снизить частоту возникновения РШМ у женщин в данных религиозных сообществах [35;144].

Согласно данным многочисленных исследований не менее значимая роль при инфицировании ВПЧ отводится наличию урогенитальных инфекций. Наиболее частые ассоциации установлены между ВПЧ и *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Candida*

albicans [3;49;65;86;91;153;160]. Некоторые работы показали, что для течения папилломавирусной инфекции на фоне дисбиотических изменений характерна более стойкая персистенция, частое рецидивирующее течение вплоть до появления ВПЧ-ассоциированных заболеваний [41;167]. Установлено, что частые рецидивы герпетической инфекции достоверно повышают риск инфицирования и утяжеляют течение ПВИ [34;52;86;91;153]. Исследование Т.Е. Белокриницкой и соавт. (2015) установило, что ко-инфекция ВПЧ 16-го, 18-го и 33-го типов, цитомегаловирусом и хламидиями является конфаундинг-фактором развития плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени [5]. Также считается, что ко-инфекция ВПЧ и других инфекционных агентов оказывает влияние лишь на ранние стадии развития неопластических процессов, а не на уже возникший РШМ. В работе О.С. Абрамовских и соавт. (2012) было показано, что частота ко-инфицирования ВПЧ высокого риска с другими микроорганизмами снижается с увеличением степени тяжести цервикальных неоплазий [34].

Также, экзогенными факторами, влияющими на распространение и течение ПВИ являются табакокурение, высокий паритет, прием оральных контрацептивов более 5 лет, предшествующие травмы шейки матки [3;34;36;39;86;91;116;153]. Табакокурение является доказанным фактором риска развития цервикальной неоплазии и рака шейки матки [131].

При назначении гормональных контрацептивов следует иметь в виду, что влагалищные кольца и внутриматочные контрацептивы не являются средствами первого выбора у ВПЧ-положительных женщин [48].

Гиперэстрогения также играет ключевую роль в развитии ВПЧ-зависимой патологической пролиферации в тканях ШМ, как и аномальная гиперпролиферация в других эстрогензависимых тканях [36;49].

Наследственность обуславливает предрасположенность к раку шейки матки. Многоцентровые исследования показали, что риск развития РШМ у женщин, родственницы которых имели цервикальный рак, возрастает в 3 раза [48].

Таким образом, роль ВПЧ-ВКР в цервикальном канцерогенезе, а также большинства кофакторов ВПЧ-инфекции, достаточно изучена. Основными факторами риска ВПЧ-инфекции являются: молодой возраст; курение; высокий паритет; длительное применение оральных контрацептивов (более 5 лет); ко-инфекция с *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Candida albicans*, а также ВПГ и ЦМВ; иммуносупрессия, вызванная ВИЧ, аутоиммунными заболеваниями и приемом иммуносупрессивных препаратов; ранний сексуальный дебют и большое количество половых партнеров. Однако недостаточно данных в отношении самостоятельной элиминации и персистенции ВПЧ-ВКР у женщин репродуктивного возраста, выполняющих основную воспроизводственную нагрузку.

1.3. Современные направления скрининговых программ

1.3.1. Значимость профилактических мер в борьбе с РШМ

Согласно рекомендациям ВОЗ, первичная профилактика РШМ направлена на повышение уровня образованности населения, информирование о возможных факторах риска ВПЧ и проведение вакцинации. Вторичная профилактика подразумевает массовое участие населения в скрининговых программах и лечебные мероприятия при необходимости [49;91]. Однако вакцинация против ВПЧ не заменяет скрининг рака шейки матки и не устраняет уже циркулирующий в организме папилломавирус или ВПЧ-ассоциируемое заболевание шейки матки [172]. F.X. Bosch и соавт. (2013) придерживаются мнения, что участие в скрининге, раннее выявление заболеваний шейки матки в сочетании с лечебными мероприятиями, могут быть более практичны, чем попытки ежегодной глобальной вакцинации, до тех пор, пока вакцины не станут доступными и не будут направлены на профилактику инфицирования большим числом генотипов ВПЧ-ВКР [93].

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 [91]. Del Mistro A. (2016) и соавт. выделяют, что эффективность скрининговых программ, направленных на снижение заболеваемости и смертности от рака шейки матки напрямую зависит от активного участия целевой аудитории [99]. В некоторых странах успешно работают программы, основанные на выявлении целевой аудитории для участия в цервикальном скрининге с последующим приглашением на осмотр [92]. Известно, что оппортунистический скрининг подразумевает посещение гинеколога по личному желанию женщины. Поэтому организованное, а не оппортунистическое, проведение цитологического скрининга и, во влечение в него не менее 80% женщин, достоверно повышает эффективность профилактических мер по борьбе с раком шейки матки [92]. В Российской Федерации цервикальный

скрининг носит оппортунистический характер и охватывает не более 30% женского населения [67].

Многие государственные скрининговые программы рекомендуют обследовать женщин в возрасте от 25 до 50 лет каждые 3 года (при отсутствии отклонений), а далее через 5 лет до достижения возраста 65–69 лет. Учитывая повышение заболеваемости РШМ в более раннем возрасте, в некоторых странах цитологический скрининг проводится спустя 1–3 года после сексуального дебюта [35].

В большинстве промышленно развитых стран, включая США, в программы скрининга рака шейки матки включаются женщины старше 21 года [149]. В соответствии с рекомендациями ACOG (2016) участие в скрининге женщин моложе 21 года нецелесообразно, так как в данной возрастной группе существует высокая вероятность спонтанной элиминации ВПЧ и регресса сопряженных с ВПЧ поражений [75;149]. Работа с данной возрастной группой сводится к выявлению и устранению конфаундинг-факторов ПВИ. Также, эксперты отмечают, что скрининг у женщин 21–29 лет может быть ограничен цитологическим исследованием, выполняемым каждые 3 года, без тестирования на ВПЧ [83]. В Финляндии цервикальный скрининг предусматривает обследование пациенток 25-60 лет [104].

По данным ВОЗ, рекомендуемый возраст женщин для участия в скрининге 30-49 лет [91]. В России, согласно Приказу Минздрава России №572н, цитологический скрининг показан пациенткам любого возраста при проведении профилактических осмотров [30]. Однако по приказу Минздрава России №36н «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определённых групп взрослого населения» цервикальный скрининг должен проводиться каждые 3 года у женщин 21-69 лет [31].

Зарубежные исследователи считают, что участие в цервикальном скрининге женщин старше 65 лет нецелесообразно, что связано с малой вероятностью предотвращения новых случаев РШМ, а также с высоким риском получения ложно положительных результатов цитологического исследования вследствие атрофии эпителия шейки матки [75;146].

Для проведения цервикального скрининга доступны 3 метода: цитологическое исследование (традиционная или жидкостная цитология), визуальный осмотр с уксусной кислотой и выявление ДНК ВПЧ [91]. Жидкостная цитология имеет более высокую диагностическую точность [32], чувствительность и специфичность по сравнению с цитологическим исследованием [3]. Некоторые авторы отмечают, что оба метода эффективны, но основной их проблемой является высокая частота получения ложноотрицательных результатов вследствие неверного забора материала или неадекватной интерпретации полученных результатов [12;153]. Чаще всего, в скрининговых программах РШМ используется традиционный цитологический метод из-за более низкой стоимости [153]. Визуальный осмотр с уксусной кислотой может использоваться в низкоресурсных странах, где приемлем подход «увидеть и вылечить» [119]. Применение кольпоскопии ограничено в связи с высокой стоимостью данного метода [38] и часто встречаемой неверной интерпретацией полученных данных, в том числе и опытными гинекологами, а также нецелесообразностью применения у женщин старше 50 лет, что связано с перемещением зоны трансформации [3;91].

Полученные сведения об этиологической роли папилломавируса в развитии цервикальной злокачественной трансформации позволили пересмотреть подход к существующему скринингу РШМ путем внедрения тестирования на ДНК ВПЧ высоких онкогенных типов. При сравнении прогностической ценности методов показано, что чувствительность ВПЧ-тестирования (88-100%) существенно выше цитологического исследования (68-86%), при этом специфичность ВПЧ-теста (68-97%) незначительно уступает цитологии (78-99%) [107]. Тестирование на ВПЧ выявляет на 30-100 % больше предраковых процессов ШМ по сравнению с Пап-тестом, и на 20-50% больше, чем при использовании жидкостной цитологии [3]. В исследовании Castle P.E. и соавт. (2012) указывается, что отрицательный тест на ВПЧ обеспечивает надежную уверенность в отсутствии поражений из группы CINIII+ по сравнению с Пап-тестом (CIR, 0,90% vs 1,27%) [87]. De Thurah L. и соавт.

(2018) в своем обзоре указали, что выявление ДНК ВПЧ обладает достаточной точностью в диагностике HSIL независимо от метода тестирования [94]. KoLiopoulou G. и соавт. (2017) отметили, что один отрицательный ВПЧ-тест является более надежным в выявлении HSIL в сравнении с отрицательным цитологическим тестом [124].

В некоторых странах выявление ДНК ВПЧ используется в качестве ко-тестирования с цитологическим методом для повышения точности выявления предраковых заболеваний («совместное или двойное тестирование»), а также как самостоятельный скрининговый тест, за которым, при положительном ответе, следует развернутое обследование [119]. Примерно в 50% случаев цитологическое исследование не выявляет CINII+ у молодых женщин 25-29 лет, однако комбинация цитологии с ВПЧ-тестом увеличивает вероятность обнаружения CINII+ на 28%. [111;140]. Blatt A.J. и соавт. (2015) в своей работе указали, что ко-тест цитологии и выявления ДНК ВПЧ обладает наибольшей чувствительностью в диагностике CINIII+ у женщин 30-65 лет [89].

Эксперты «HPV Information Centre» (2019) считают, что сочетание ВПЧ-теста и визуального осмотра с уксусной кислотой может послужить альтернативой цитологическому скринингу в низкоресурсных странах [119]. В мета-анализе Kyrgiou M. и соавт. (2017) была определена важная роль кольпоскопии в последующем обследовании женщин с отрицательным ВПЧ-тестом и выявленными ASCUS и LSIL при помощи цитологии в ходе первичного цервикального скрининга [120]. В рекомендациях ASCO (2016) указано, что визуальный осмотр с уксусной кислотой можно применять в скрининге у женщин 30-49 лет от одного до трех раз за всю жизнь [147].

В большом проспективном исследовании, включившем 331 818 женщин в возрасте от 30 лет и старше, выполненном в штате Калифорния (США), продемонстрировано, что один отрицательный ВПЧ-тест обеспечивает надежную уверенность в отсутствии рака шейки матки в течение пяти лет. Была определена

абсолютная безопасность 3-летнего интервала цитологического скрининга у ВПЧ-негативных женщин с исходно нормальной цитологической картиной и предположили, что пятилетний интервал обследования также может быть безопасным [84]. Большинство исследователей сделали заключение, что ВПЧ-тестирование без дополнительной цитологии может быть достаточно чувствительным для первичного скрининга рака шейки матки [84;91;95;103;113;129;140]. Также, была изучена безопасность 5-летнего [98] и 10-летнего интервала ВПЧ-скрининга при исходно отрицательном ВПЧ-тесте [113].

Тестирование на ДНК ВПЧ позволит снизить заболеваемость раком шейки матки в течение 4-5 лет и смертность от рака шейки матки в течение 8 лет по сравнению с цитологическим скринингом [92]. Исследование, проведенное в Греции, показало, что тестирование на ВПЧ обладает гораздо более высокой чувствительностью для выявления HSIL, чем цитологическое исследование, а персональная идентификация ВПЧ 16 и 18 типов может представлять собой более точную методику для первичного скрининга рака шейки матки в сравнении с жидкостной цитологией, особенно у пожилых женщин [141].

Многочисленные исследования, подтвердившие высокую эффективность ВПЧ-тестирования, позволили США, Австралии, Нидерландам, Италии и другим странам включить идентификацию ДНК ВПЧ в национальные скрининговые программы в качестве первичного теста [99;132;140]. В США, в соответствии с новыми рекомендациями, женщинам в возрасте 21-29 лет рекомендуется проведение цитологии каждые 3 года в возрасте 30-65 лет. Дополнительно предлагается 2 варианта участия в цервикальном скрининге: каждые 3 года при использовании только цитологии; 1 раз в 5 лет при применении только ВПЧ-теста или ко-теста (цитологии и ВПЧ-теста) [108]. В России с 2017 году утверждены клинические рекомендации «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака», которые предусматривают участие в цитологическом

скрининге с 21 года и использование ко-теста (цитологии и ВПЧ-теста) у женщин старше 30 лет в рамках скрининговых программ [13].

1.3.2. Препятствия для проведения цервикального скрининга

Несмотря на то, что скрининг рака шейки матки доступен для целевой аудитории и, в большинстве случаев, является бесплатным (в том числе и в РФ), не все женщины желают в нем участвовать. По данным Watson M. и соавт. (2017), около 20% женщин в США не участвуют в скрининговых программах [127]. В Великобритании 25% женского населения не посещают скрининг [132]. Нежелание женщин участвовать в цервикальном скрининге связано с множеством субъективных причин и, чаще всего, обусловлено врачебным осмотром [126]. Исследователи из разных стран выявили, что врачебный осмотр вызывает у большинства женщин дискомфорт и болезненные ощущения, а также чувство смущения и стыда [105;123;126]. Важной причиной, препятствующей осуществлению скрининговых программ по выявлению РШМ, является незнание или недооценка роли ВПЧ в развитии цервикальной неоплазии. Исследования, проведенные в Норвегии, Китае и Великобритании показали, что, в большей мере, в обследовании на РШМ участвуют женщины, осведомленные о важности проведения цервикального скрининга и рекомендуемых интервалах его проведения [105;123;126]. Некоторые исследователи отмечают, что особенности культуры и религиозные убеждения женщин также препятствуют участию в цервикальном скрининге [96;104]. Everett T. и соавт. (2011) считают, что просветительская работа по вопросам развития рака шейки матки и обнаружения его различными методами, также поможет привлечь женщин в скрининговые программы [122]. В Российской Федерации, в рамках Всероссийского проекта «От онкофобии до онконебрежности», выполнено исследование, показавшее невысокую информированность женщин о необходимости ежегодного участия в скрининге (62%) и крайне низкую комплаентность (регулярно участвуют в скрининге лишь 22%) [67].

1.3.3. Внедрение устройств самостоятельного забора влагалищного содержимого для ВПЧ-теста

Существенным препятствием для реализации скрининговых программ по профилактике РШМ является нежелание пациенток посещать врача гинеколога из-за неприятных ощущений, возникающих во время забора материала для цитологического исследования. С целью привлечения в скрининговые программы женщин, отказывающихся посещать врача, были разработаны устройства для самостоятельного забора вагинального отделяемого для ВПЧ-теста и дана оценка их диагностической ценности, экономической эффективности и удобству применения [70;74;79;86;102;155;173]. Мета-анализ от 2017 года, включающий 37 исследований из 24 стран, показал высокую комплаентность к методике самозабора вагинального секрета [161]. Большинство современных исследований, проведенных в разных странах, также продемонстрировали достаточно высокую чувствительность метода самозабора образца для ВПЧ-теста: в Германии – 89% [97]; на Гаити – 87,5% [171]; в Китае – 86,2% [135]; в США – 85% [72]; в Индии – 83% [80]; в Великобритании – 81% [118]; в России – 78,3% [4].

Однако при применении устройств самозабора материала для выявления ДНК ВПЧ как у врачей, так и у пациенток стали возникать сомнения в сопоставимости данного теста врачебному забору материала. В связи с этим, большинство исследований были посвящены коэффициенту согласования (коэффициенту Каппа) двух методик забора. Arbyn M. и соавт. выявили, что метод самозабора сопоставим с врачебным забором и может служить альтернативным вариантом для женщин, не участвующих в программах скрининга [74]. В работе Johnson D. и соавт. коэффициент Каппа составил 0,62, что определяет «хорошее» согласие между самостоятельным и клиническим забором материала [77]. Исследование, проведенное в Новой Гвинее, показало сопоставимость двух методик забора материала для ВПЧ-теста, а также высокую комплаентность пациенток к методике самозабора [149]. Jentschke и соавт. (2016) при сравнении врачебного забора при

помощи щетки Evalyn brush и самостоятельного забора при помощи устройства Qvintip также отметили сопоставимость и согласие методик: коэффициент каппа для щетки Evalyn brush составил 0,82, для устройства Qvintip - 0,78 [97].

Зарубежные исследования показали, что многие женщины положительно отнеслись к методике самозабора, отметив безболезненность данной процедуры, меньшее чувство дискомфорта, стыда и смущения, а также простоту и удобство в использовании методики самостоятельного приготовления образца [79;97;99;149]. Аполихина И.А. и соавт. (2018) указали, что 70,3% пациенток 21-65 лет в 70,3% предпочли бы метод самостоятельного приготовления образца для ВПЧ-теста [33]. Многие авторы единодушны во мнении, что использование устройств самозабора влагалищного секрета для ВПЧ-тестирования действительно позволяет увеличить общий охват женского населения [24;57;74;88; 97; 99;149; 151;162].

Методика самозабора влагалищного секрета для ВПЧ-теста реализуется во многих странах для увеличения участия женщин в цервикальном скрининге и является весьма эффективной. Впервые данную методику стали применять Нидерланды [130]. С 2017 года в Австралии ВПЧ-тестирование выполняется каждые 5 лет в рамках цервикального скрининга, а также, женщинам рекомендуется альтернативное участие в нем при помощи самостоятельного взятия образца [121]. В Финляндии, Великобритании, Дании, Норвегии и Швейцарии рассматривается вопрос о внедрении устройств самозабора в национальные программы скрининга [107;132;151].

Таким образом, большинство зарубежных исследований выявило высокую эффективность ВПЧ-тестирования в сравнении с цитологическими методами, что позволило некоторым странам включить идентификацию ДНК ВПЧ в национальные скрининговые программы. Для решения проблемы, связанной с нежеланием женщин посещать профилактические осмотры, были разработаны устройства самозабора материала для ВПЧ-теста, показавшие в зарубежных странах высокую

чувствительность и экономическую эффективность, а также достаточную комплаентность женщин к ней [58].

Резюме. Несмотря на то, что РШМ является вполне предотвратимым заболеванием, показатели заболеваемости и смертности от него, по-прежнему, имеют тенденцию к росту. Установлена роль ВПЧ-ВКР в цервикальном канцерогенезе, а также изучены многие факторы риска инфицирования папилломавирусом, однако недостаточно исследований, отражающих особенности самостоятельной элиминации и персистенции ВПЧ-ВКР у пациенток репродуктивного возраста.

Общим трендом во многих странах мира является изменение стратегии первичного цервикального скрининга в сторону применения ВПЧ-теста. Многочисленные зарубежные исследования показали более высокую прогностическую ценность идентификации ДНК ВПЧ-ВР в выявлении патологии шейки матки по сравнению с цитологическим методом, что позволило некоторым странам включить ВПЧ-тестирование в национальные скрининговые программы. Недостаточно данных в отношении результативности ВПЧ-тестирования у пациенток, относящихся к организованному населению. Также, с целью привлечения большего числа женщин в программы по профилактике РШМ, были разработаны устройства самозабора вагинального секрета для последующего ВПЧ-теста. Не изучена эффективность и комплаентность метода самостоятельного взятия образца для ВПЧ-теста у женщин репродуктивного возраста, проживающих на территории Российской Федерации.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн и материалы 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.). Данная работа выполнена с соблюдением принципов Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (WMA Declaration of Helsinki 164, 2013 ред.) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. №266, согласно решению Локального этического комитета 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.

1 этап – кросс-секционное исследование; оценка частоты встречаемости ВПЧ-ВКР и факторов риска инфицирования у женщин репродуктивного возраста, сравнение эффективности двух методик забора материала для ВПЧ-теста, оценка комплаентности пациенток к методу самозабора (n=200).



Через 6 месяцев

2 этап – поперечное исследование; сравнение прогностической ценности различных методов в выявлении LSIL и HSIL, наблюдение самостоятельной элиминации ВПЧ-ВКР и выявление факторов риска персистенции ВПЧ-ВКР в течение 6 месяцев (n=84).



Через 6 месяцев

3 этап – поперечное исследование; определение эффективности двух методик забора материала для ВПЧ-теста, наблюдение самостоятельной элиминации ВПЧ-ВКР и оценка факторов риска персистенции ВПЧ-ВКР в течение 12 месяцев

Рисунок 1 - Дизайн исследования

На 1 этапе исследования для оценки частоты встречаемости ВПЧ-ВКР и факторов риска инфицирования у женщин репродуктивного возраста, сравнения эффективности двух методик забора материала для ВПЧ-теста и оценки комплаентности пациенток к методу самозабора было выполнено кросс-секционное исследование, включающее 200 женщин в возрасте от 18 до 45 лет. Для оценки факторов риска инфицирования, по результатам ВПЧ-ВКР-тестирования, исследуемые женщины были стратифицированы на группы: I группа– ВПЧ-ВКР позитивные (n=84); II группа– ВПЧ-ВКР негативные (n=116). Всем исследуемым проведен письменный анонимный опрос по специально составленной анкете, разработанной на основании тематической карты-анкеты ВОЗ (проект №88093) и, включающей вопросы о социальном статусе, возрасте, времени начала менархе и коитархе, количестве половых партнеров, паритете, методах контрацепции, табакокурению, имеющихся гинекологических и экстрагенитальных заболеваниях, посткоитальных кровотечениях, раке шейки матки у близких родственниц. Анкеты были пронумерованы в соответствии с номером на пробирках с взятыми образцами биологических проб и полностью обезличены. Для определения комплаентности пациенток к самостоятельному и врачебному приготовлению образцов для ВПЧ-теста выполнено анонимное интервьюирование при помощи опросника, составленного на основании анкеты I. Zehbe, H. Moeller, A. Severini и соавт. (2011) [106], и позволяющего оценить комфорт, болезненность, эмоциональные ощущения (чувство смущения, стеснения) по системе полярных оценок: «да» или «нет».

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.

Через 6 месяцев был выполнен 2 этап исследования, включавший наблюдение самостоятельной элиминации ВПЧ-ВКР и выявление факторов риска персистенции ВПЧ-ВКР, а также сравнение прогностической ценности различных методов в выявлении LSIL, HSIL у женщин из I группы (n=84). Всем исследуемым были проведены традиционная цитология, жидкостная цитология, расширенная кольпоскопия, ВПЧ-ВКР – тестирование при помощи самозабора влагалищного содержимого и врачебного забора цервикального отделяемого. При получении аномальной кольпоскопической картины, с согласия женщин, проводилась радиоволновая биопсия шейки матки. Для наблюдения элиминации ВПЧ-ВКР и выявления факторов риска персистенции ВПЧ-ВКР женщины были поделены на группы: III группа – ВПЧ-ВКР позитивные (n=36), IV группа – ВПЧ-ВКР негативные (n=48). Факторы риска оценивали на основании данных анкетирования, полученных на 1 этапе исследования.

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 на 2 этапе исследования: 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.

Через 6 месяцев выполнен 3 этап исследования, в ходе которого оценена эффективность двух методик забора материала для ВПЧ-теста, выполнено наблюдение элиминации ВПЧ-ВКР и определены факторы риска персистенции ВПЧ-ВКР у женщин из III группы (n=36). Для определения факторов риска

персистенции ВПЧ-ВКР исследуемые были подразделены на группы: V группа – ВПЧ-ВКР позитивные (n=15), VI группа – ВПЧ-ВКР негативные (n=21). Факторы риска оценивали на основании данных анкетирования, полученных на 1 этапе исследования.

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.

2.2. 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-anamнестические данные оценивали при помощи анонимного анкетирования, включающего 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, абортов, 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) Осмотр

Обследование пациенток начиналось с общего осмотра, включающего оценку роста, веса, телосложения, состояния молочных желез. При гинекологическом осмотре оценивалось состояние наружных половых органов и перианальной области. При помощи одноразового двусторчатого зеркала Куско выполнялся осмотр шейки матки и стенок влагалища. После взятия образцов из цервикального канала и выполнения расширенной кольпоскопии проводилось бимануальное влагалищное исследование.

в) Забор отделяемого цервикального канала при помощи урогенитального зонда типа «А» врачом для ВПЧ-теста

Шейка матки обнажена при помощи одноразового зеркала Куско. С помощью сухого стерильного марлевого тампона удалено содержимое с влагалищной части шейки матки. Одноразовым урогенитальным зондом типа «А» взят мазок-соскоб вращательными движениями с эктоцервикса, затем с нижней трети цервикального канала, выполнив 3 оборота на 360°. Щеточка помещена в пробирку типа «Эппендорф» с жидкой средой. Пробирки промаркированы в соответствии с присвоенным номером в исследовании.

г) Взятие влагалищного содержимого женщиной при помощи устройства самозабора для ВПЧ-теста

В начале исследования каждая пациентка была подробно ознакомлена с инструкцией по применению устройства для самостоятельного забора влагалищного секрета «Qvintip» (Aprovix AB, Швеция). Набор для самозабора материала состоит из: устройства «Qvintip», представляющего собой синюю палочку с белым наконечником, и сухой пробирки. Женщинам предлагалось вынуть устройство из упаковки, держа за синюю часть, и ввести его во влагалище до упора (примерно на 10 см) в положении стоя или лежа. Совершить одно вращательное движение и, не сгибая устройство, извлечь его из влагалища. Осушить палочку на воздухе в течение минуты, следя за тем, чтобы белый наконечник не соприкасался с посторонними предметами. Далее, опустить белый наконечник в сухую пробирку и отломить его. Закрыть пробирку крышкой и передать врачу (рисунок 2).

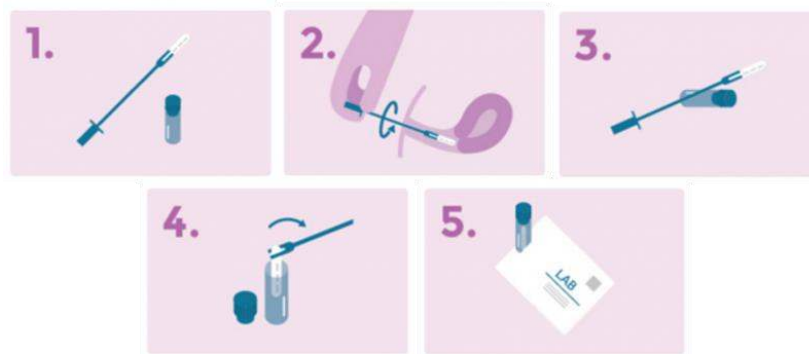


Рисунок 2 – Инструкция по применению устройства «Qvintip»

Все пробирки были также промаркированы в соответствии с присвоенным номером в исследовании.

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

2. Лабораторные методы

а) Молекулярно-генетический метод

Все образцы на всех этапах исследованы в клиничко-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). Генотипирование выполнялось при помощи тест-системы производства ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ» - РеалБест ДНК ВПЧ ВКР скрин и генотип (комплект №1) на регистрирующем планшетном амплификаторе «CFX-96» производства фирмы «Bio-RaD», США.

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.

•Традиционная цитология с окраской по Романовскому-Гимзе

Шейка матки обнажена при помощи одноразового зеркала Куско. С помощью сухого стерильного марлевого тампона удалено содержимое с влажной части шейки матки. Одноразовым урогенитальным зондом типа D «Cytobrush» выполнено 5 поворотов по часовой стрелке на 360⁰, получен материал с экзо- и эндоцервикса до появления «кровоавой росы» (рисунок 3).



Рисунок 3 – Взятие образца с экзо- и эндоцервикса при помощи «Cytobrush»

Соскоб равномерно тонким слоем нанесен вдоль обезжиренного, сухого стекла по всей поверхности с равномерным распределением наибольшего количества

полученного скарификата. Препарат высушен на воздухе без применения фиксатора. Стекла и направления промаркированы в соответствии с присвоенным номером в исследовании и переданы для цитологического исследования в отделение лабораторной диагностики Городской поликлиники №4.

На 1-м этапе исследования традиционная цитология выполнена у 200 пациенток; на 2-м – у 84 исследуемых.

- Жидкостная цитология с окраской по Папаниколау

Шейка матки обнажена при помощи одноразового зеркала Куско. С помощью сухого стерильного марлевого тампона удалено содержимое с влажной части шейки матки. Специальной цервикальной щеткой «Cervex-Brush Combi» выполнено 3 поворота по часовой стрелке, взят материал с экзо- и эндоцервикса и дополнительным взятием материала щеткой типа Cytobrush из эндоцервикса. Съемная головка щетки вместе с материалом и образец с цитощеткой помещены в контейнер «NovaPrep» со стабилизирующим раствором (Рисунок 4). Контейнеры и направления промаркированы в соответствии с присвоенным номером в исследовании и переданы для цитологического исследования в лабораторию «Инвитро» (Лицензия №ЛО-50-01-011824) при помощи автоматизированного анализа по технологии «NovaPrep».



Рисунок 4 – Приготовление образца для жидкостной цитологии

Работа процессора «NovaCyt» заключается в абсолютной стандартизации производимых мазков, обеспеченной технологией двойной седиментации: этапы принудительной фильтрации или центрифугирования полностью отсутствуют. В

процессоре реализована процедура фильтрации, концентрирования и разведения клеток, полностью берегающая морфологию и объем клеток.

Интерпретация результатов традиционной и жидкостной цитологии проводилась согласно современной классификации Бетесда (The Bethesda system, TBS, 2001г.):

- NILM – интраэпителиальные изменения и злокачественные процессы отсутствуют. В эту группу включены цитологические заключения о нормальном состоянии эпителия, а также о наличии различных не неопластических состояний (заболеваний).

- ASCUS – клетки плоского эпителия с атипией неясного значения.

- ASC-H – клетки плоского эпителия с атипией неясного значения, не исключающие наличия высокой степени интраэпителиальных изменений.

- LSIL – интраэпителиальные изменения плоского эпителия низкой степени, включают поражения, ассоциированные с ВПЧ и CIN I.

- HSIL – интраэпителиальные изменения плоского эпителия высокой степени, включают CIN II, CIN III, карциному *in situ* и случаи, подозрительные на наличие инвазии.

- Плоскоклеточная карцинома.

- AGC – клетки цервикального (железистого) эпителия с атипией неясного значения.

- AGC, *favor neoplastic* – клетки цервикального (железистого) эпителия, возможно неоплазия.

- Эндоцервикальная аденокарцинома *in situ*.

- Эндоцервикальная аденокарцинома.

- Эндометриальная аденокарцинома.

- Вторичная аденокарцинома.

- Неклассифицируемая карцинома.

- Другие злокачественные опухоли.

Жидкостная цитология выполнена на 2-м этапе исследования у 84 пациенток.

в) Микроскопическое (бактериоскопическое) исследование мазка, окрашенного по Граму

На 2-м этапе исследования выполнено микроскопическое исследование мазка для определения степени чистоты влагалища у пациенток, направленных на биопсию шейки матки. Ход манипуляции: выполнена обработка наружного отверстия уретры тампоном, смоченным стерильным физиологическим раствором, при помощи урогенитального зонда взят соскоб эпителиальных клеток, биоматериал нанесен на стекло с маркировкой «U». Далее, шейка матки обнажена при помощи одноразового зеркала Куско. С помощью сухого стерильного марлевого тампона удалено содержимое с влагалищной части шейки матки. Ложечкой Фолькмана выполнено взятие отделяемого заднего свода влагалища и цервикального канала, и нанесено на промаркированное предметное стекло - «V» и «С». Полученный биоматериал нанесен тонким слоем, стекло высушено на воздухе.

3. Инструментальные методы

а) Кольпоскопия

Простая кольпоскопия представляет собой осмотр поверхности шейки матки и влагалища с помощью кольпоскопа при увеличении в 8-40 раз без применения медикаментозных проб.

Кольпоскопия через цветные фильтры (зеленый) позволяет детально изучить сосудистый рисунок, в частности при подозрении на атипичное строение.

Расширенная кольпоскопия (РКС) – осмотр эпителия с применением различных проб, при которых оценивается реакция тканей в ответ на обработку медикаментозными препаратами.

Кольпоскопическое исследование проводилось с помощью кольпоскопа Sensitec SLC-2000 (Китай). Для исследования пациентка укладывалась на гинекологическое кресло, кольпоскоп располагался слева от врача, справа –

вспомогательный столик с инструментарием и материалом. Оптическая головка подводилась к наружным половым органам. Аппарат устанавливался на расстоянии 20-30 см от исследуемой поверхности. Перед кольпоскопией выполнялся осмотр вульвы, стенок влагалища и влагалищную часть шейки матки при помощи зеркала Куско. Всем пациенткам выполнялась простая и расширенная кольпоскопия с применением 3% раствора уксусной кислоты и 5% раствора Люголя после взятия мазков и до бимануального исследования. Полученные кольпоскопические данные внесены в протоколы кольпоскопии.

Интерпретация кольпоскопических данных выполнена согласно классификации кольпоскопических терминов, принятой на IV Всемирном конгрессе IFCPC в Рио-де-Жанейро в 2011 году (таблица 2).

Таблица 2 – Международная классификация кольпоскопических терминов в отношении шейки матки

Общие положения	<ul style="list-style-type: none"> • Адекватная/неадекватная картина • Визуализация зоны стыка • Зона трансформации: тип I, II, III
Нормальные кольпоскопические картины	<ul style="list-style-type: none"> • Многослойный плоский эпителий (оригинальный): <ul style="list-style-type: none"> ○ Зрелый ○ Атрофичный • Цилиндрический эпителий: <ul style="list-style-type: none"> ○ Эктопия • Метапластический плоский эпителий: <ul style="list-style-type: none"> ○ Наботовы кисты ○ Открытые железы (крипты) • Децидуоз (при беременности)

Аномальные кольпоскопи- ческие картины	Общие принципы	Локализация поражения: в пределах или вне зоны трансформации; соответствие с циферблатом Размеры области поражения: в процентн м соотношении с цервиксом
	Степень I (слабовыраже- нное поражение)	<ul style="list-style-type: none"> • Тонкий АБЭ с неровными нечеткими краями • Нежная мозаика • Нежная пунктация
	Степень II (выраженное поражение)	<ul style="list-style-type: none"> • Плотный АБЭ с четкими контурами • Быстрое появление АБЭ • АБ плотный ободок вокруг открытых желез (крипт) • Грубая мозаика • Грубая пунктация • Внутри поражения – контуры более плотного АБ участка (внутренние границы) • Признак бугристости (гребня)
	Неспецифичес- кие признаки	<ul style="list-style-type: none"> • Лейкоплакия (кератоз, гиперкератоз) • Эрозия • Проба Шиллера: йодположительное/ йоднегативное.
Подозрение на инвазию		Атипические сосуды Дополнительные признаки: «ломкие» сосуды; неровная поверхность; экзофитное поражение; области некроза, изъязвления

<p>Другие кольпоскопические картины</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Врождённая ЗТ • Стеноз • Кондиломы • Полип • Воспаление • Врождённые аномалии • Последствия ранее проведенного лечения • Эндометриоз
---	---

Кольпоскопическое исследование проведено 84 пациенткам на 2-м этапе исследования.

б) Биопсия шейки матки

В случае выявления аномальной кольпоскопической картины, в условиях информированного согласия пациентки, в асептических условиях выполнялась радиоволновая биопсия патологических участков. Ход операции: шейку матки обнажали в зеркалах, выполняли расширенную кольпоскопию. После установки границ аномального очага подбирали петлю соответствующего размера и формы. Под ягодицы исследуемой устанавливали пассивный электрод. При помощи аппарата «Фотек» в режиме «резание» на мощности 50-70 Вт. радиоволновой петлей осуществляли взятие биопсии с захватом здоровой ткани по границе измененного участка. При наличии нескольких аномальных участков взятие биопсии осуществляли из нескольких точек. Для коагуляции кровоточащих участков использовали шариковый электрод в режиме «коагуляция».

4. Морфологический метод

Биопсионный материал помещали в контейнер с раствором формалина. 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.).

2.3. Статистическая обработка данных

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы Microsoft Office Excel 2013, пакета программ StatSoft Statistica 10 Advanced (Statsoft Ins., США; лицензия № AXAR507G794202FA-B) и языка программирования R. На основе сформированной базы данных проводились проверка, сортировка и кодирование полученной информации. В процессе следующего этапа обработки информации формировались сводные таблицы. Для наглядного изображения материалов исследования применялись различные виды диаграмм. При обработке данных применяли параметрические и непараметрические статистические критерии.

При анализе количественных признаков определяли среднее арифметическое, дисперсию и 95% доверительный интервал (ДИ). Достоверность разницы между двумя средними показателями с нормальным распределением оценивали с помощью парного t-теста Стьюдента. Для сравнения двух независимых выборок по уровню какого-либо признака, измеренного количественно, применяли U-критерий Манна-Уитни. При сравнении более двух групп использовали критерий Краскела-Уоллиса. С целью сравнения двух связанных (парных) выборок по уровню какого-либо количественного признака, измеренного в непрерывной или в порядковой шкале, рассчитывали критерий Вилкоксона. Значения считали статистически достоверными при $p \leq 0,05$ [37].

Для определения нормальности распределения непрерывных случайных величин применяли критерий Шапиро-Уилка. 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 $p \leq 0,05$. В случае, когда в одной ячейке ожидаемое явление

принимала значение от 5 до 9, критерий хи-квадрат рассчитывался с поправкой Йейтса. При наличии в ячейке значения < 5 использовался точный критерий Фишера. 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-ВР оценивали по показателю относительного риска (ОР) и 95% доверительного интервала (ДИ). Данные интерпретировали следующим образом: при ОШ или ОР > 1 вероятность события повышена, а ОШ или ОР < 1 указывает на отсутствие влияния; если ДИ не включает «1» - имеется связь между фактором и исходом при уровне значимости $p \leq 0,05$, если ДИ включает «1» - искомая связь отсутствует при уровне значимости $p > 0,05$. Величина ДИ обратно пропорциональна уровню значимости связи фактора и исхода, т.е. чем меньше 95% ДИ, тем более существенной является выявленная зависимость [37].

Прогностическую ценность различных методов в выявлении LSIL и HSIL оценивали посредством расчета следующих показателей:

1. Чувствительность (Se) – мера вероятности того, что болезнь (состояние) будет идентифицирована с помощью теста:

$$Se = a / (a+c) \times 100\%$$

2. Специфичность (Sp) - мера вероятности правильной идентификации людей, не имеющих болезни, с помощью теста:

$$Sp = d / (b+d) \times 100\%$$

3. Прогностическая ценность положительного результата (PPV) - вероятность наличия заболевания при положительном (патологическом) результате теста:

$$PPV = a / (a+b) \times 100\%$$

4. Прогностическая ценность отрицательного результата (NPV) - вероятность отсутствия заболевания при отрицательном (нормальном) результате теста:

$$NPV = d / (c+d) \times 100\%,$$

где а - больные, выявленные с помощью теста (истинно положительные);

- b – здоровые с положительным результатом теста (ложно положительные);
- c - больные, не выявленные с помощью теста (ложноотрицательные);
- d - здоровые с отрицательным результатом теста (подлинно отрицательные).

Интерпретация: чем чувствительнее тест, тем выше прогностическая ценность его отрицательного результата (т.е. возрастает вероятность того, что отрицательные результаты теста отвергают наличие заболевания). Наоборот, чем специфичнее тест, тем выше прогностическая ценность его положительного результата (т.е. возрастает вероятность того, что положительные результаты теста подтверждают предполагаемый диагноз) [9].

Для определения согласованности между самотестированием женщиной и приготовлением образца врачом рассчитывали коэффициент согласия каппы Коэна (k) [156].

Интерпретация полученных коэффициентов каппы Коэна:

0.01 – 0.20 - незначительное согласие

0.21 – 0.40 - справедливое согласие

0.41 – 0.60 - умеренное согласие

0.61 – 0.80 - существенное согласие

0.81 – 1.00 - почти полное согласие

С целью оценки уровня повышения диагностики поражений шейки матки низкой и высокой степени при ко-тестировании различными методами применяли коэффициент дельта (Δ):

$$\Delta (\%) = (A-B/B) * 100\%,$$

где А – первое число;

В – число, к которому считается прирост.

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.

ROC-кривая - показывает зависимость количества верно классифицированных истинно положительных тестов от количества неверно классифицированных ложноотрицательных тестов. При этом предполагается, что у классификатора имеется некоторый параметр (порог, точка отсечения), варьируя который, возможно получить то или иное разбиение на два класса. В логистической регрессии порог отсечения изменяется от 0 до 1 – это и есть расчетное значение уравнения регрессии [110].

Модель с высокой чувствительностью часто дает истинный результат при наличии положительного исхода. Наоборот, модель с высокой специфичностью чаще дает истинный результат при наличии отрицательного исхода.

Для идеального классификатора график ROC-кривой проходит через верхний левый угол, где доля истинно положительных случаев составляет 100% или 1.0 (идеальная чувствительность), а доля ложноположительных - равна нулю. Чем ближе кривая к верхнему левому углу, тем выше предсказательная способность модели. Поскольку модель всегда характеризуется кривой, расположенной выше положительной диагонали, то говорят об изменениях от 0.5 ("бесполезный" классификатор) до 1.0 ("идеальная" модель). Численный показатель площади под кривой называется AUC (Area Under Curve) [110]. Интерпретация показателя AUC представлена в таблице 3.

Таблица 3 - Интерпретация значений AUC

Интервал AUC	Качество модели
0.9-1.0	Отличное
0.8-0.9	Очень хорошее
0.7-0.8	Хорошее
0.6-0.7	Среднее
0.5-0.6	Неудовлетворительное

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Распространенность папилломавирусной инфекции и ВПЧ-ВКР ассоциированной патологии шейки матки среди организованных женщин репродуктивного возраста

3.1.1. Распространенность ВПЧ высокого онкогенного риска среди организованных женщин репродуктивного возраста

На 1 этапе исследования у 200 женщин 18-45 лет определяли частоту встречаемости ВПЧ-ВКР. Всем пациенткам выполнялось ВПЧ-ВКР-тестирование в образцах, приготовленных врачом и самостоятельно женщиной.

Среди исследуемых женщин у 42% (84/200) был получен положительный результат ВПЧ-ВКР-теста [44]. Распределение пациенток по возрасту представлено на рисунке 5.

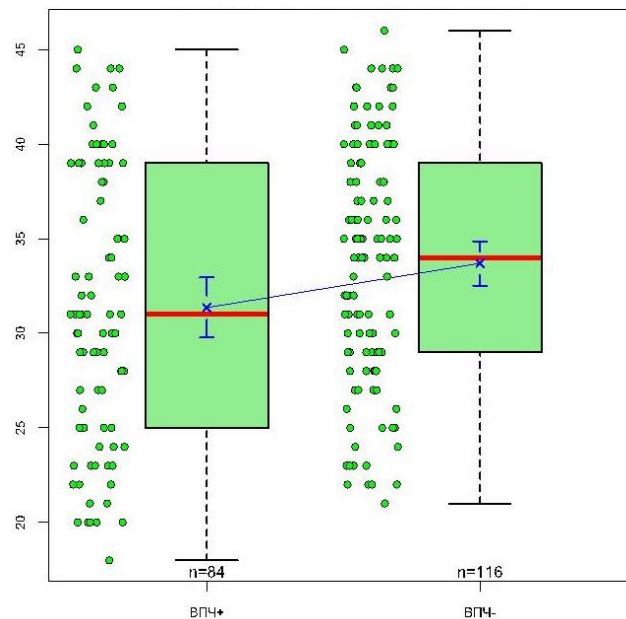


Рисунок 5 - Распределение исследуемых пациенток по возрасту (n=200)

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) [11].

Далее были проанализированы росто-весовые показатели исследуемых, указанные в таблице 4.

Таблица 4 - Росто-весовые показатели исследуемых (n=200)

Критерии	Группы пациенток		p
	ВПЧ-ВР «+» (n=84)	ВПЧ-ВР «-» (n=116)	
Рост	162,0±6,9	164,4±6,7	0,02*
Вес	62,0±12,9	65,4±13,3	0,03*
ИМТ	23,6±5,1	23,9±4,6	0,33

*p≤0,05

Пациентки с положительным ВПЧ-тестом имели более низкие параметры роста (p=0,02) и веса (p=0,03), однако по индексу массы тела групповых различий не выявлено (p>0,05).

У всех исследуемых с положительным качественным результатом ВПЧ-ВКР-теста (n=84) методом ПЦР определяли 12 типов ВПЧ-ВКР (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59). Результаты генотипирования продемонстрированы на рисунке 6.

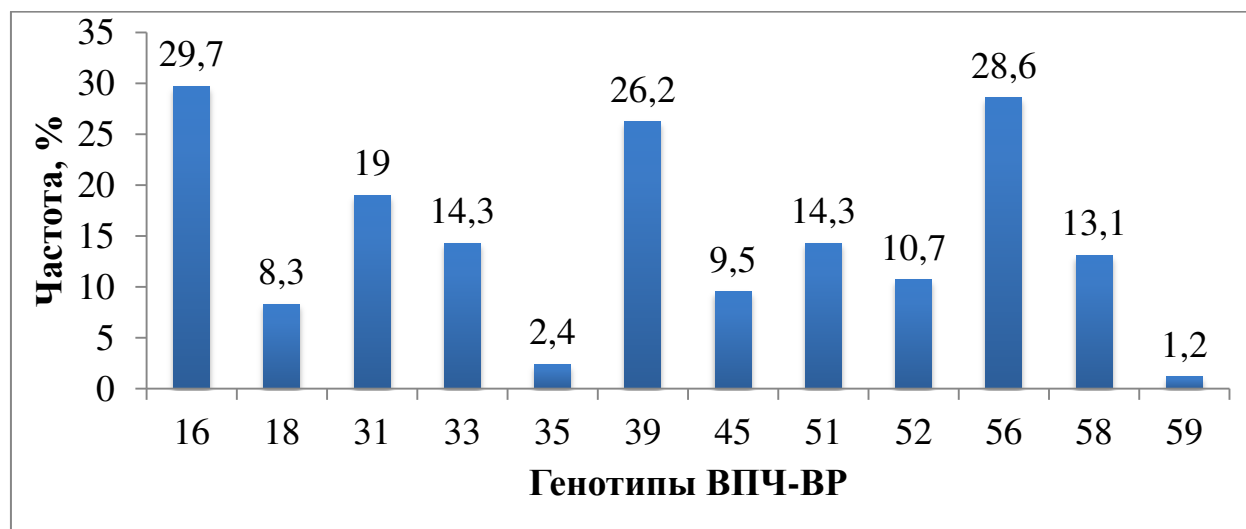


Рисунок 6 - Распространенность генотипов ВПЧ-ВКР среди женщин репродуктивного возраста (n=84)

Распространенность 16-го типа была наибольшей – 29,7% (25/84), реже встречались 56-й – 28,6% (24/84), 39-й – 26,2% (22/84); 31-й – 19% (16/84); 33-й и 51-й – по 14,3% (12/84); 58-й – 13,1% (11/84); 52-й – 10,7% (9/84); 45-й – 9,5% (8/84); 18-й – 8,3% (7/84); 35-й – 2,4% (2/84) типы. 59-й тип идентифицировался в 1,2% (1/84) в виде моно-инфекции [44].

Один тип ВПЧ-ВКР обнаружен у 47,6% (40/84) пациенток. На рисунке 7 изображена частота встречаемости моно- и ко-инфекции ВПЧ-ВКР.

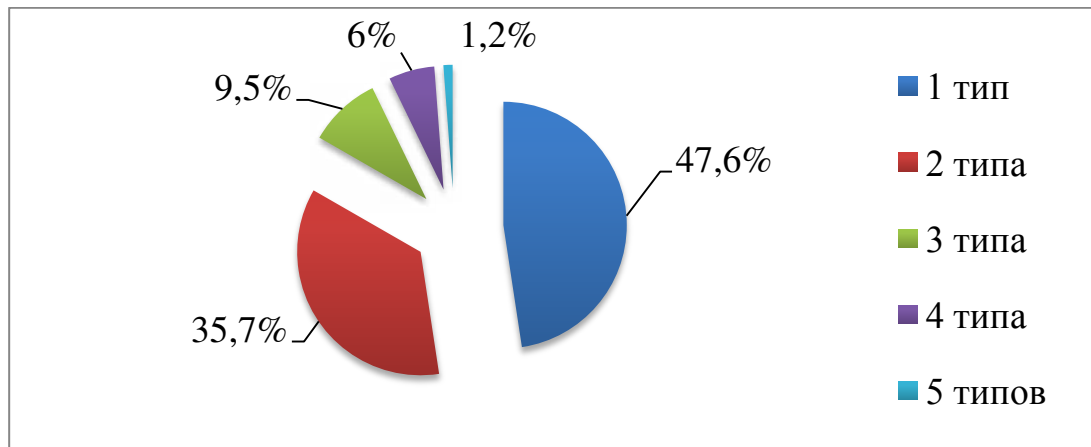


Рисунок 7 - Количество генотипов ВПЧ-ВКР у пациенток с положительным ВПЧ-тестом (n=84)

У 52,4% (44/84) женщин выявлена ко-инфекция несколькими типами ВПЧ-ВКР: двумя – в 35,7% (30/84), тремя – в 9,5% (8/84), четырьмя – в 6% (5/84). В 1,2% (1/84) случаев встречалось сочетание пяти генотипов ВПЧ-ВКР (33, 45, 51, 56, 58) [44].

Моно-инфекция 16-го типа отмечена в 44% (11/25) случаев. ВПЧ-16 чаще сочетался с ВПЧ-39 - в 35,7% (5/14). Не выявлено сочетания 16-го типа с 35-м, 52-м и 59-м типами. Ко-инфекция 16 и 18 типов наблюдалась в 3,6% (3/84), из них в 2,4% (2/84) в сочетании с другими типами ВПЧ (31, 51 и 56) [46].

ВПЧ-56 сочетался с другими генотипами в различных вариациях в 58,3% (14/24) случаев. Не выявлено сочетанного инфицирования 56-го и 31-го типов.

39-й тип в виде моно-инфекции идентифицирован в 18,2% (4/22). Чаще встречалось сочетание ВПЧ-39 с ВПЧ-16 (27,8%, 5/18), ВПЧ-56 (22,2%, 4/18) и ВПЧ-58 (22,2%, 4/18).

Частота встречаемости генотипов ВПЧ-ВКР среди женщин разных возрастных групп репродуктивного периода представлена в таблице 5.

Таблица 5 - 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=2	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

В группе пациенток 18-25 лет чаще других определялся 33-й тип ВПЧ-ВКР – в 30,4%; реже идентифицировались 39-й и 58-й (26,1%), 16-й, 31-й, 51-й, 56-й (21,7%), 18-й (13%), 45-й и 52-й (8,7%) типы. ВПЧ-35 и ВПЧ-59 в данной группе не встречались. Среди исследуемых в возрасте 26-35 лет с большей частотой выявлялся

16-й тип (42,9%); с меньшей частотой – ВПЧ-39 (34,3%), ВПЧ-56 (20%), ВПЧ-31 (17,1%), ВПЧ-18, ВПЧ-45, ВПЧ-52 и ВПЧ-58 (8,6%), ВПЧ-51(по 5,7%), ВПЧ-33 и ВПЧ-35 (по 2,9%). 59-й тип у пациенток данной группы не идентифицирован. У женщин старше 35 лет чаще встречался 56-й тип (46,1%), реже – 16-й, 31-й и 51-й (по 19,2%), 33-й, 39-й и 52-й (по 15,4%), 45-й (11,5%), 58-й (7,7%), 18-й, 35-й и 59-й (по 3,8%) типы.

16-й тип ВПЧ наиболее часто идентифицирован у пациенток 26-35 лет ($\chi^2=7,55$, $p=0,005$, ОШ 3,67, ДИ 1,41-9,54); 33-й ($\chi^2=5,80$, $p=0,01$, ОШ 5,33, ДИ 1,49-19,06) и 58-й ($\chi^2=3,82$, $p=0,05$, ОШ 4,30, ДИ 1,17-15,84) типы – в возрасте до 25 лет; 56-й тип – у исследуемых старше 35 лет ($\chi^2=8,50$, $p=0,003$, ОШ 4,14, ДИ 1,53-11,15). 59-й тип определялся только в группе пациенток 36-45 лет.

Распространенность моно- и ко-инфекции ВПЧ-ВКР в разных возрастных группах представлена на рисунке 8.

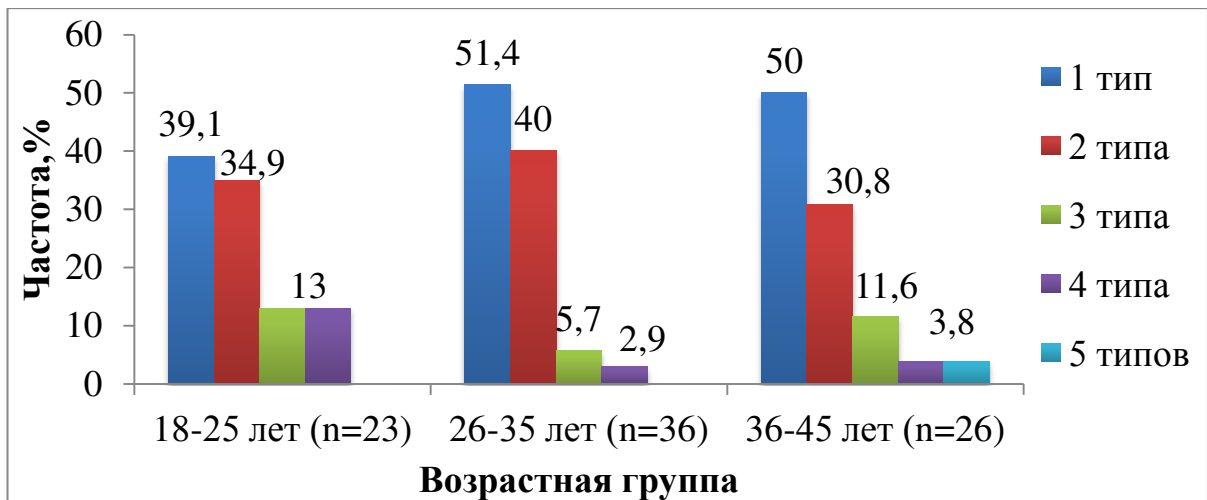


Рисунок 8 - Количество генотипов у пациенток разных возрастных групп репродуктивного периода (n=84)

В группе пациенток 18-25 лет преобладало ко-инфицирование несколькими типами ВПЧ-ВКР (60,9%, 14/23). Частота встречаемости моно- и ко-инфекции была равнозначной у пациенток 26-35 лет (51,4% vs 48,6%) и 36-45 лет (50% vs 50%). Не выявлено статистически значимых различий по количеству генотипов в сравниваемых возрастных группах ($p>0,05$). Сочетание 5 типов ВПЧ-ВКР

диагностировано у пациентки из группы 36-45 лет. Ко-инфекция 16-го и 18-го типов определялась во всех группах в единичных случаях.

На основании полученных данных был выполнен анализ принадлежности выявленных генотипов ВПЧ-ВКР к различным филогенетическим группам: А5 (51-й тип); А6 (56-й тип); А7 (18, 39, 45 и 59-й типы) и А9 (16, 31, 33, 35, 52 и 58-й типы).

По результатам генотипирования установлено, что большинство пациенток (89,3%, 75/84) были инфицированы ВПЧ из филогенетической группы А9. ВПЧ с генотипами А7 обнаружены у 45,2% (38/84) женщин. Реже идентифицировались ВПЧ филогенетических групп А6 (28,6%, 24/84) и А5 (14,3%, 12/84) [46].

Моно-инфекция 51-го типа (А5) встречалась в 2,4% (2/84), 56-го (А6) – в 11,9% (10/84). Распространенность одного генотипа в группе А7 составила 9,5% (8/84), при этом чаще выявлялся 39-й тип (50%, 4/8), в А9 – 23,8% (20/84) с наибольшей частотой встречаемости 16-го типа (55%, 11/20). В группе А9 в виде моно-инфекции не идентифицированы ВПЧ33 и ВПЧ58 [46].

Распределение по филогенетическим группам при сочетании 2 генотипов ВПЧ-ВКР представлено на рисунке 9.

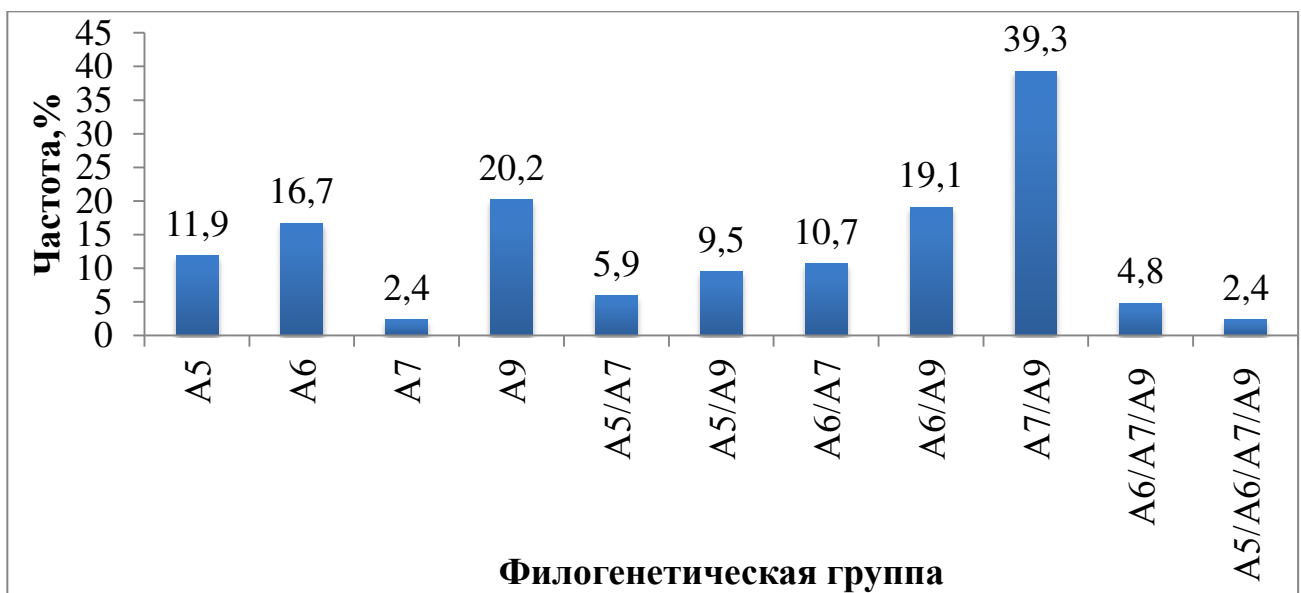


Рисунок 9 - Распределение по филогенетическим группам при сочетании 2 генотипов ВПЧ-ВКР (n=84)

Ко-инфицирование двумя типами чаще идентифицировалось в группе А9 – 20,2% (17/84), при этом наиболее распространенными сочетаниями были ВПЧ-33 с ВПЧ-58 (29,4%, 5/17), ВПЧ-16 с ВПЧ-31 и ВПЧ-33 (17,6%, 3/84). Сочетанная инфекция в группе А5 встречалась в 11,9% (10/84), А6 – в 16,7% (14/84). В группе А7 в 2,4% (2/84) отмечено сочетание ВПЧ-39 с ВПЧ-18 и ВПЧ-45 [46].

Инфицирование одновременно ВПЧ А7 и А9 наблюдалось в 39,3% (33/84) случаев. При сочетании А7/А9 отмечалась ко-инфекция 16-го и 39-го, 33-го и 39-го, 33-го и 45-го типов. В порядке ранжирования показателя частоты встречаемости комбинаций двух генотипов вариационный ряд выглядел следующим образом: А6/А9 – 19,1% (16/84), А6/А7 – 10,7% (9/84), А5/А9 – 9,5% (8/84), А5/А7 – 5,9% (5/84). Одновременно геномы ВПЧ трех филогенетических групп А6/А7/А9 присутствовали в 4,8% (4/84) случаев, четырех групп А5/А6/А7/А9 – у 2,4% (2/84) женщин [46].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о высокой распространенности инфицирования ВПЧ высокого онкогенного риска среди организованных женщин репродуктивного возраста (42%). Более половины этих женщин являлись носителями двух и более типов ВПЧ (52,4%). Частота встречаемости 16-го типа была наибольшей (29,7%), реже встречались 56-й (28,6%) и 39-й (26,2%) типы. Чаще остальных наблюдалась ко-инфекция 16-го и 39-го типов ВПЧ-ВР. Идентификация 16-го типа была наибольшей у пациенток 26-35 лет ($p=0,005$); 33-го ($p=0,01$) и 58-го ($p=0,05$) – в возрасте до 25 лет; 56-го – у исследуемых старше 35 лет ($p=0,003$). 59-й тип определялся только в группе пациенток 36-45 лет. Моно- и ко-инфекция ВПЧ-ВКР встречались с одинаковой частотой в сравниваемых возрастных группах ($p>0,05$). Большинство пациенток (89,3%) были инфицированы генотипами ВПЧ из филогенетической группы А9. Также примечательно, что женщин, инфицированных одновременно ВПЧ А7 и А9, было больше (39,3%), чем носителей сочетаний ВПЧ других исследуемых филогенетических групп.

3.1.2. Частота встречаемости LSIL и HSIL среди организованных женщин репродуктивного возраста

На 1 этапе всем женщинам, вступившим в исследование (n=200), выполняли ВПЧ-ВКР тестирование в образцах, полученных врачом и самостоятельно женщиной, а также традиционное цитологическое исследование. У 42% (84/200) идентифицирована ДНК ВПЧ-ВКР. Аномальные цитологические результаты получены в 8% (16/200). Частота встречаемости цервикальной патологии по данным цитологического исследования у женщин с положительным и отрицательным ВПЧ-тестом представлена в таблице 6.

Таблица 6 – Результаты традиционной цитологии на 1 этапе исследования в сравниваемых группах (n=200)

Класс поражений		ВПЧ «+» (n=84) n (%)	ВПЧ «-» (n=116) n (%)	χ^2 df=1	p
NILM		68 (80,9)	116 (100)	21,49	< 0,01*
Воспалительный тип мазка		4 (4,8)	2 (1,7)	0,67	0,41
LSIL	CINI	13 (15,5)	-	16,73	< 0,01*
	Койлоциты	1 (1,2)	-	0,02	0,87
HSIL	CINII	1 (1,2)	-	0,02	0,87
	CINIII	1 (1,2)	-	0,02	0,87

*p≤0,05

У всех женщин с отрицательным ВПЧ-тестом получен нормальный тип цитологического мазка ($\chi^2=21,49$, p<0,01). Аномальная цитологическая картина выявлена у ВПЧ-положительных пациенток в 19,1% (16/84): в 16,7% (14/84) встречалась LSIL, в 2,4% (2/84) – HSIL [62].

На 2 этапе исследования (через 6 месяцев) у 84 пациенток с исходно положительным ВПЧ-тестом оценивали частоту встречаемости патологии шейки

матки. Всем исследуемым выполняли: традиционную цитологию, жидкостную цитологию, расширенную кольпоскопию с последующей биопсией и гистологической верификацией диагноза при наличии показаний.

По результатам традиционной цитологии, аномальные цитологические признаки выявлены у 25% (21/84) пациенток (рисунок 10) [62].

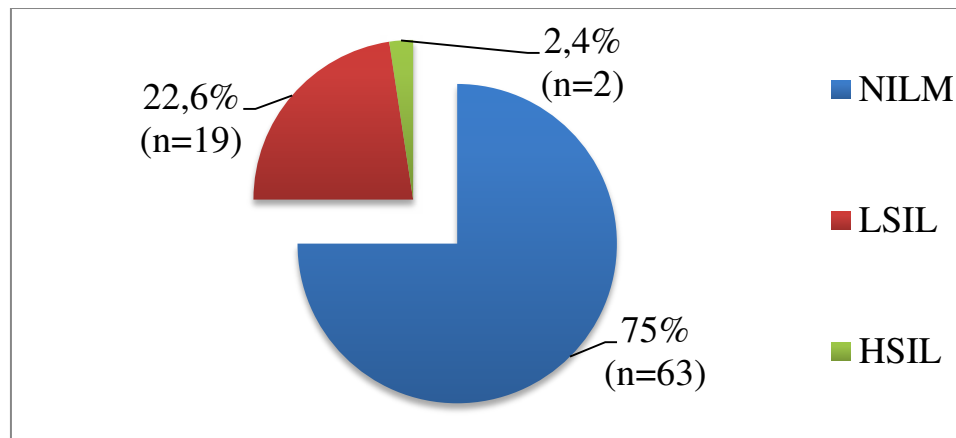


Рисунок 10 - Результаты традиционной цитологии на 2 этапе исследования (n=84)

У 5 женщин с отсутствием изменений по данным цитологии в начале исследования, на 2-м этапе были обнаружены аномальные клетки класса LSIL.

В таблице 7 отображены результаты традиционной цитологии в разных возрастных группах.

Таблица 7 - Результаты традиционной цитологии у разных возрастных групп репродуктивного периода (n=84)

Класс поражений	18-25 лет (n=23) n (%)	26-35 лет (n=35) n (%)	36-45 лет (n=26) n (%)	χ^2 df=2	p
NILM	14 (60,9)	26 (74,3)	23 (88,5)	4,97	0,08
LSIL	8 (34,8)	8 (22,9)	3 (11,5)	3,76	0,15
HSIL	1 (4,3)	1 (2,8)	-	1,05	0,59

Значимых различий в выявлении патологии методом традиционной цитологии у пациенток разных возрастных групп не обнаружено ($p>0,05$), однако HSIL в цитологических заключениях встречалась только у женщин до 35 лет (7,1%, 2/58).

Заключения жидкостного цитологического метода продемонстрированы на рисунке 11.

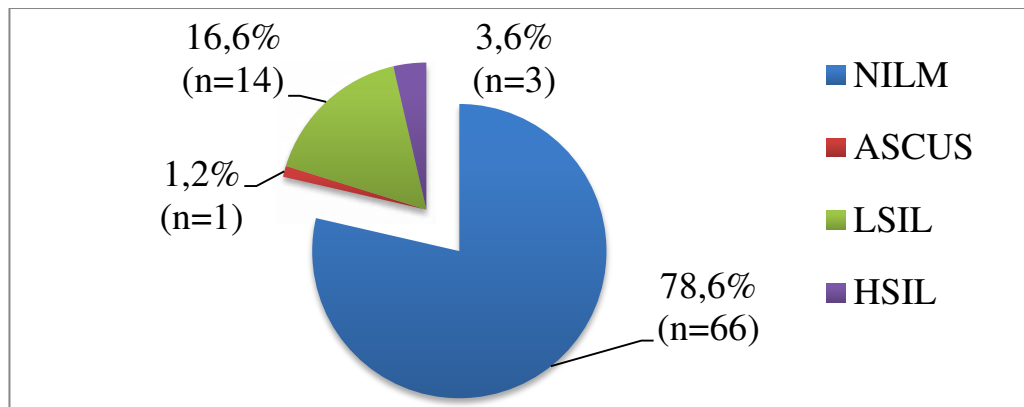


Рисунок 11 - Результаты жидкостной цитологии (n=84)

Патологические изменения при использовании жидкостной цитологии обнаружены в 21,4% (18/84) случаев [62].

Результаты жидкостной цитологии в разных возрастных группах вынесены в таблице 8.

Таблица 8 - Результаты жидкостной цитологии у разных возрастных групп репродуктивного периода (n=84)

Класс поражений	18-25 лет (n=23) n (%)	26-35 лет (n=35) n (%)	36-45 лет (n=26) n (%)	χ^2 df=2	p
NILM	15 (65,3)	27 (77,1)	24 (92,3)	5,39	0,07
ASCUS	1 (4,3)	-	-	2,68	0,26
LSIL	6 (26,1)	6 (17,2)	2 (7,7)	2,98	0,22
HSIL	1 (4,3)	2 (5,7)	-	1,46	0,47

ASCUS встречались только в группе пациенток 18-25 лет (4,3%, 1/23).
Образцы с HSIL также выявлены у исследуемых моложе 35 лет (10%, 3/58).

Данные расширенной кольпоскопии графически отображены на рисунке 12.

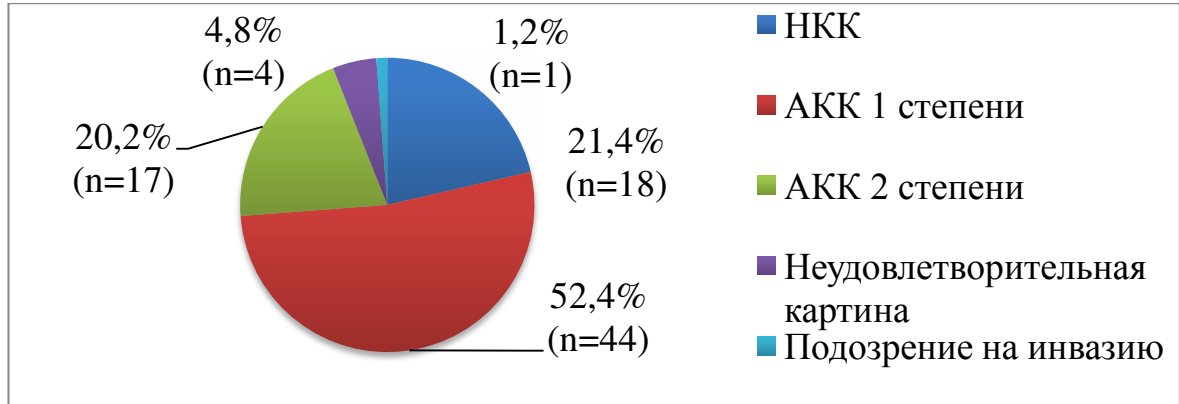


Рисунок 12 - Результаты расширенной кольпоскопии (n=84)

В 78,6% (66/84) диагностирована аномальная кольпоскопическая картина, в 1,2% (1/84) – подозрение на инвазию [62].

В таблице 9 отображены результаты расширенной кольпоскопии у женщин разных возрастных групп.

Таблица 9 - Кольпоскопическая картина у разных возрастных групп репродуктивного периода (n=84)

Кольпоскопическая картина	18-25 лет (n=23) n (%)	26-35 лет (n=35) n (%)	36-45 лет (n=26) n (%)	χ^2 df=2	p
НКК	3 (13,1)	7 (20,0)	8 (30,8)	2,35	0,30
АКК1	13 (56,5)	18 (51,4)	13 (50,0)	0,22	0,89
АКК2	7 (30,4)	8 (22,8)	2 (7,7)	4,16	0,12
Подозрение на инвазию	-	1 (2,9)	-	1,41	0,49
Неудовлетворительная картина	-	1 (2,9)	3 (11,5)	4,06	0,13

Аномальная кольпоскопическая картина у пациенток до 25 лет отмечена в 86,9% (20/23), в группе 26-35 лет – у 74,2% (26/35), старше 35 лет – в 57,7% (15/26), что не показало статистически значимых различий ($p > 0,05$). Неудовлетворительная кольпоскопическая картина (наличие зоны трансформации 3 типа) встречалась у женщин старше 25 лет в 6,5% (4/61). У одной пациентки из группы 26-35 лет диагностировано подозрение на инвазию (2,9%, 1/35).

Частота встречаемости различных кольпоскопических признаках в сравниваемых группах репродуктивного возраста представлена в таблице 10.

Таблица 10 - Аномальные кольпоскопические признаки у женщин репродуктивного возраста (n=66)

Признак	18-25 лет (n=20) n (%)	26-35 лет (n=28) n (%)	36-45 лет (n=18) n (%)	χ^2 df=2	p
Аномальная кольпоскопическая картина 1 степени					
Тонкий АБЭ	9 (45,0)	17 (60,7)	14 (77,7)	4,26	0,11
Нежная мозаика	6 (30,0)	15 (53,6)	3 (16,7)	6,95	0,03*
Нежная пунктация	4 (20,0)	4 (14,3)	3 (16,7)	0,27	0,87
Аномальная кольпоскопическая картина 2 степени					
Плотный АБЭ	5 (25,0)	4 (14,3)	2 (11,1)	1,51	0,46
Быстрое появление АБЭ	3 (15,0)	3 (10,7)	2 (11,1)	0,22	0,89
Грубая мозаика	4 (20,0)	3 (10,7)	-	3,99	0,13
Грубая пунктация	2 (10,0)	-	1 (5,6)	2,74	0,25
Открытые железы с ободком	6 (30,0)	5 (17,9)	1 (5,6)	3,80	0,14
Подозрение на инвазию					
Атипичные сосуды	-	1 (3,6)	-	1,37	0,50

Неспецифические кольпоскопические признаки					
Лейкоплакия	3 (15)	6 (21,4)	2 (11,1)	0,89	0,63
Другие кольпоскопические признаки					
Последствия ранее проведенного лечения	1 (5)	1 (3,6)	4 (22,2)	5,19	0,07

* $p \leq 0,05$

В группе пациенток старше 35 лет реже наблюдалось появление нежной мозаики ($\chi^2=6,95$; $p=0,03$). В процентном отношении аномальные кольпоскопические символы 2 степени чаще встречались у женщин до 35 лет, однако статистически значимых различий не выявлено по всем признакам ($p > 0,05$). У одной пациентки из возрастной группы 26-35 лет диагностировано подозрение на инвазию на основании визуализации атипичных сосудов, в том числе при применении зеленого фильтра.

Следует отметить, что у 2,4% (2/84) пациенток кольпоскопия была расценена как неудовлетворительная в связи с наличием зоны трансформации III типа, несмотря на наличие аномальных кольпоскопических символов 1 степени, так как не предоставлялось возможным оценить истинную кольпоскопическую картину. В обоих случаях была выполнена биопсия шейки матки с аномальных участков.

У 76,2% (64/84) женщин с аномальной картиной по данным расширенной кольпоскопии, после получения информированного согласия, была выполнена радиоволновая биопсия шейки матки. В 2,4% (2/84) случаях с неудовлетворительной кольпоскопией биопсия шейки матки не была показана в связи с отрицательными результатами цитологических методов и отсутствием других аномальных кольпоскопических признаков.

Согласно гистологическому исследованию, отсутствие SIL в биоптате выявлено в 26,6% (17/64), что соответствовало описанию течения хронического цервицита без койлоцитарной дистрофии. В 25% (16/64) встречался хронический

цервицит с описанием койлоцитов (LSIL). Удельный вес CIN I (LSIL) составил 32,8% (21/64). HSIL выявлены у 15,6% (10/64): CIN II - у 12,6% (8/64), CIN III – у 1,5% (1/64), и carcinoma in situ обнаружена в 1,5% (1/64) [62]. Средний возраст исследуемых с LSIL составил $30,21 \pm 7,28$ лет, с HSIL – $31,35 \pm 7,28$ лет ($p > 0,05$). Результаты гистологического исследования в разных возрастных группах продемонстрированы на рисунке 13.

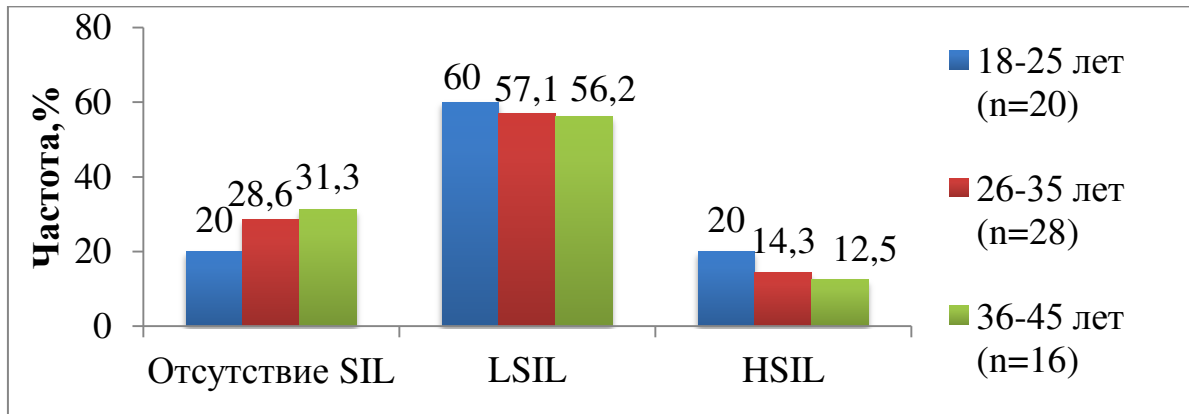


Рисунок 13 - Распространенность SIL среди женщин разных возрастных групп репродуктивного периода (n=64)

Во всех возрастных группах превалировала частота встречаемости LSIL. В структуре LSIL, течение хронического цервицита с койлоцитами отмечено в 25% во всех сравниваемых группах; CIN I выявлена у пациенток до 25 лет в 35% (7/20), 26-35 лет – в 32,1% (9/28), старше 35 лет – в 31,2% (5/16) ($p > 0,05$).

Не выявлено статистически значимой связи между возрастом и развитием более тяжелой патологии шейки матки, однако следует отметить, что превалирующее число женщин с HSIL было в возрасте до 35 лет (34,3%). CIN II (HSIL) верифицирована в 20% (4/20) у исследуемых из группы 18-25 лет, в 7,1% (2/28) - 26-35 лет и в 12,5% (2/16) - старше 35 лет ($p > 0,05$). CIN III и CIS (HSIL) обнаружены только у пациенток в возрасте от 26 до 35 лет в единичных случаях.

Исследуемые с HSIL имели аномальную картину 1 степени (АБЭ, нежная мозаика) по данным расширенной кольпоскопии в 30% (3/10) случаев; при помощи

рутинной цитологии диагностировали аномальные признаки, соответствующие LSIL у 60% (6/10); цитологические изменения отсутствовали в 30% (3/10).

Частота встречаемости ВПЧ-ВКР генотипов (по результатам генотипирования, выполненного на 1 этапе исследования) у пациенток с наличием и отсутствием SIL по данным гистологии представлена в таблице 11.

Таблица 11 - Ранжирование генотипов ВПЧ-ВР у пациенток репродуктивного возраста с наличием и отсутствием SIL (n=64)

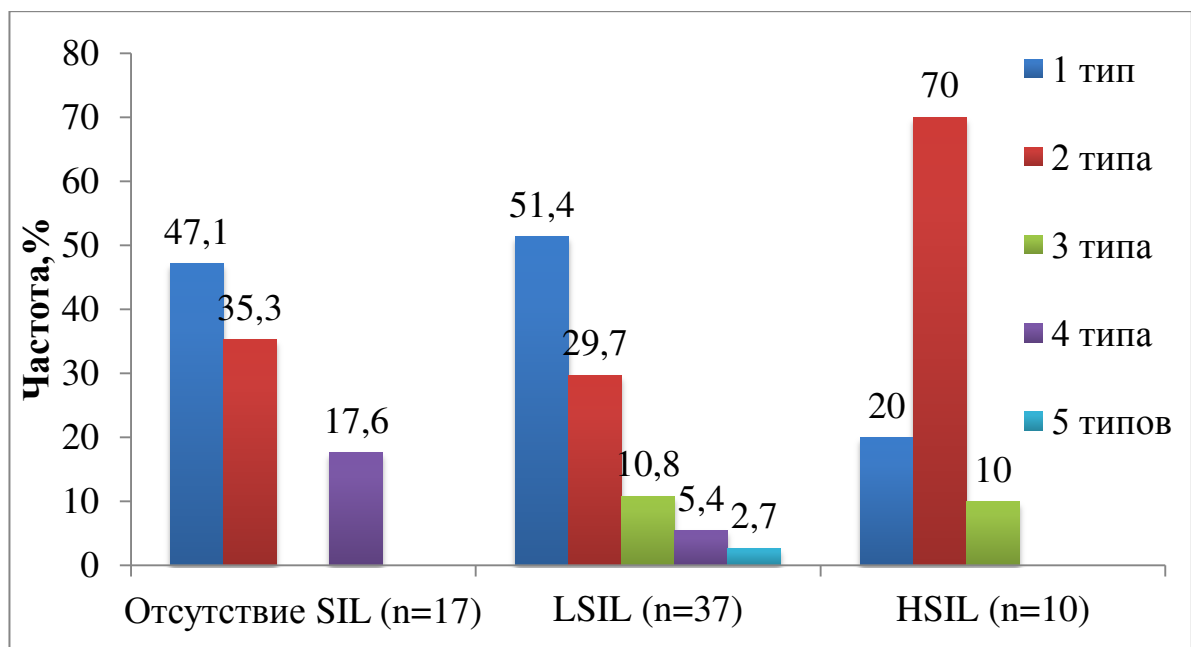
Генотип	Отсутствие SIL (n=17) n (%)	LSIL (n=37) n (%)	HSIL (n=10) n (%)	χ^2 df=2	p
16	6 (35,3)	10 (27,0)	4 (40,0)	0,79	0,67
18	2 (11,8)	3 (8,1)	1 (10,0)	0,18	0,90
31	5 (29,4)	3 (8,1)	3 (30,0)	5,08	0,07
33	2 (11,8)	7 (18,9)	1 (10,0)	0,73	0,69
35	-	2 (5,4)	-	1,50	0,47
39	5 (29,4)	11 (29,7)	3 (30,0)	<0,01	0,99
45	2 (11,8)	4 (10,8)	2 (20,0)	0,61	0,73
51	3 (17,6)	5 (13,5)	1 (10,0)	0,32	0,84
52	-	5 (13,5)	-	3,95	0,13
56	5 (29,4)	12 (32,4)	-	4,34	0,11
58	1 (5,9)	4 (10,8)	4 (40,0)	6,83	0,03*
59	1 (5,9)	-	-	2,80	0,24

* $p \leq 0,05$

У исследуемых с отсутствием SIL всего обнаружено 32 генотипа, с LSIL - 66 генотипов, с HSIL - 19 генотипов ВПЧ. У женщин, не имеющих SIL, с наибольшей частотой определялся ВПЧ-16, с LSIL – ВПЧ56, с HSIL – ВПЧ-16 и ВПЧ-58. Выявлена ассоциация 58 типа ВПЧ с HSIL ($\chi^2=6,83$, $p=0,03$; ОР 2,84, ДИ 1,12-7,18).

35 и 52 типы ВПЧ-ВР встречались только у женщин с LSIL, 59 тип – у одной женщины без SIL в биоптате. 56 тип не идентифицировался у пациенток с HSIL. Следует отметить, что 18 тип ВПЧ обнаружен у одной пациентки с HSIL и в сочетании с 16 типом.

В группе пациенток без предраковых изменений моно-инфекция встречалась в 47,1% (8/17), с LSIL - в 51,4% (19/37), с HSIL - в 20% (2/10) случаев ($\chi^2=3,15$, $p=0,20$). Частота встречаемости ко-инфицирования несколькими типами ВПЧ среди женщин с наличием и отсутствием SIL показана на рисунке 14.



* $p \leq 0,05$

Рисунок 14 - Частота встречаемости ко-инфицирования несколькими типами ВПЧ среди женщин с наличием и отсутствием SIL (n=64)

Сочетание нескольких типов ВПЧ-ВКР у женщин с отсутствием SIL отмечалось у 52,9% (9/17), с LSIL – у 48,6% (18/37), с HSIL – у 80% (8/10) ($\chi^2=3,15$, $p=0,20$). У пациенток с HSIL чаще встречалась ко-инфекция двумя типами ВПЧ ($\chi^2=5,34$, $p=0,02$; ОР 3,88, ДИ 1,10–13,6). У одной пациентки с CIN I одновременно обнаружено 5 типов ВПЧ: 33, 45, 51, 56 и 58. При CIN II в 1 случае идентифицирован ВПЧ45 в виде моноинфекции; в 6 случаях встречалось сочетание

2 типов (дважды 16/58 и 39/58; 33/58, 31/51, 16/31) и в 1 случае 3 типов (16/31/45) ВПЧ. CIS была ассоциирована с ВПЧ-39; CIN III - с сочетанием 16 и 18 типов.

Таким образом, частота встречаемости SIL, по данным гистологии, составила 73,4% (47/64). LSIL диагностированы у 57,8% (37/64), HSIL - у 15,6% (10/64) пациенток. Не выявлено статистически значимой связи между возрастом и развитием более тяжелой патологии шейки матки ($p>0,05$), однако большинство женщин с HSIL были в возрасте до 35 лет; развитие CIN III и CIS наблюдалось только у пациенток из возрастной группы 26-35 лет. HSIL чаще ассоциировались с ВПЧ 58-го типа (ОР 2,84; ДИ 1,12-7,18), и с ко-инфекцией двумя типами ВПЧ (ОР 3,88; ДИ 1,10–13,6).

Резюме. ВПЧ высокого онкогенного риска высоко распространен среди организованных женщин репродуктивного возраста (42%). Более половины (52,4%) этих женщин являлись носителями двух и более типов ВПЧ-ВР. Чаще идентифицировались 16-й (29,7%), 56-й (28,6%) и 39-й (26,2%) типы. У пациенток 26-35 лет чаще выявляли 16-й тип ($p=0,005$); 33-й ($p=0,01$) и 58-й ($p=0,05$) типы – в возрасте до 25 лет; 56-й тип – у исследуемых старше 35 лет ($p=0,003$). Полученные данные о распространенности генотипов ВПЧ-ВКР у женщин разных возрастных групп репродуктивного периода обуславливают необходимость применения в скрининговых программах идентификации ДНК ВПЧ-ВКР.

Развитие более тяжелой патологии шейки матки (HSIL) не имело достоверной связи с возрастом ($p>0,05$), однако большая часть женщин с HSIL (34,3%) входила в возрастную группу до 35 лет, а CIN III и carcinoma in situ верифицированы только у пациенток 26-35 лет. HSIL чаще ассоциировались с ВПЧ 58-го типа, и с ко-инфекцией двумя типами ВПЧ. Это обосновывает выполнение ВПЧ-тестирования у пациенток моложе 30 лет с целью выявления группы высокого риска по развитию РШМ.

3.2. Конфаундинг-факторы ВПЧ-ВКР-инфекции у организованных женщин репродуктивного возраста

3.2.1. Факторы риска инфицирования ВПЧ-ВКР

Для изучения факторов риска инфицирования ВПЧ пациентки (n=200) были поделены на 2 группы: I - ВПЧ-ВКР-положительные (n=84), II – ВПЧ-ВКР-отрицательные (n=116). Факторы риска оценивали согласно данным анонимного анкетирования.

Распределение исследуемых женщин по возрастным группам представлено в таблице 12.

Таблица 12 – Распространенность ВПЧ-ВКР в разных возрастных группах (n=200)

Возрастная группа	ВПЧ «+» (n=84) n (%)	ВПЧ «-» (n=116) n (%)	χ^2 df=1	p	ОР	ДИ
18-25 лет	23 (27,4)	15 (12,9)	6,61	0,01*	1,60	1,16-2,22
26-35 лет	35 (41,7)	53 (45,7)	0,32	0,57	0,90	0,65-1,26
36-45 лет	26 (30,9)	48 (41,4)	2,27	0,13	0,76	0,53-1,09

*p≤0,05

Выявлено, что пациентки 18-25 лет в 1,6 раза чаще инфицировались ВПЧ-ВКР ($\chi^2=6,61$, p=0,01; ОР 1,60; ДИ 1,16-2,22). В других возрастных группах значимых различий не выявлено (p>0,05) [11].

Медико-социальная характеристика ВПЧ-позитивных и ВПЧ-негативных пациенток представлена в таблице 13.

Таблица 13 - Медико-социальная характеристика сравниваемых пациенток (n=200)

Критерии	ВПЧ «+» (n=84) n (%)	ВПЧ «-» (n=116) n (%)	χ^2 df=1	p	ОР	ДИ
Рабочая специальность						
Военнослужащая	1 (1,2)	-	0,02	0,87	2,39	2,03-2,82
Медицинский работник	21 (25)	39 (33,6)	1,72	0,18	0,77	0,52-1,14
Юрист	2 (2,4)	10 (8,6)	2,34	0,12	0,38	0,10-1,36
Экономист/бухгалтер	6 (7,2)	11 (9,5)	0,34	0,55	0,82	0,42-1,61
Продавец/торговый	19 (22,6)	18 (15,5)	1,62	0,20	1,28	0,89-1,85
Преподаватель	9 (10,7)	9 (7,8)	0,51	0,47	1,21	0,74-1,98
Повар/официант	9 (10,7)	3 (2,6)	4,35	0,03*	1,88	1,29-2,72
Уборщица/санитарка	5 (5,9)	11 (9,5)	0,41	0,51	0,72	0,34-1,53
Студент	12 (14,3)	12 (10,3)	0,71	0,39	1,22	0,78-1,89
Не работает	-	3 (2,6)	0,80	0,37	-	-
Семейное положение						
Не замужем	28 (33,3)	21 (18,1)	6,10	0,01*	1,54	1,11-2,12
Замужем	56 (66,7)	95 (81,9)				
Табакокурение						
Курящие	24 (28,6)	30 (25,9)	0,18	0,67	1,08	0,75-1,54
Некурящие	60 (71,4)	86 (74,1)				
Возраст начала курения	22,1±10,5	22,1±5,4	-	0,33	-	-
Количество сигарет в день	9,9±5,1	9,5±4,6	-	0,29	-	-
Соматические заболевания						
Имеют	18 (21,4)	25 (21,5)	<0,01	0,98	0,99	0,66-1,48
Не имеют	66 (78,6)	91(78,5)				

*p≤0,05

При анализе медико-социальных показателей выявлено, что работа в сфере здравоохранения не снижала инфицированность ВПЧ ($p > 0,05$). Пациенток, работающих в сфере общественного питания (поваром либо официантом) было больше в группе ВПЧ-позитивных ($p = 0,03$). Незамужние пациентки в 1,5 раза чаще были инфицированы ВПЧ ($\chi^2 = 6,10$, $p = 0,01$; ОР 1,54, ДИ 1,11-2,12). Число курящих женщин, возраст начала курения, количество выкуриваемых сигарет в день, а также наличие соматических заболеваний в сравниваемых нами группах не имели статистически значимых различий ($p > 0,05$).

Далее был проведен анализ акушерско-гинекологического анамнеза. Основные показатели менструальной функции представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Характеристика менструальной функции пациенток ($n = 200$)

Критерии	ВПЧ «+» ($n = 84$) n (%)	ВПЧ «-» ($n = 116$) n (%)	χ^2 $df = 1$	p	ОР	ДИ
Без нарушений	43 (51,2)	64 (55,2)	0,31	0,57	0,91	0,65 - 1,26
С нарушениями	41 (48,8)	52 (44,8)				
Возраст менархе	13,60 \pm 1,4	13,40 \pm 1,4	-	0,41	-	-
Длительность менструации	4,28 \pm 1,18	4,67 \pm 1,10	-	0,01*	-	-

* $p \leq 0,05$

К нарушениям менструальной функции в соответствии с МКБ-10 относили: N91.1 - N91.5 - отсутствие менструации, скудные и редкие менструации; N92 - обильные, частые и нерегулярные менструации; N94 - болевые и другие состояния, связанные с женскими половыми органами и менструальным циклом. Сравнимые группы не различались по возрасту менархе и менструальной функции ($p > 0,05$),

однако выявлена меньшая средняя продолжительность менструации у женщин с ВПЧ-ВКР ($p=0,01$). В группе ВПЧ-положительных у одной пациентки диагностирована первичная аменорея (N91.0), что послужило причиной исключения данной пациентки при оценке основных характеристик менструальной функции.

Все исследуемые женщины имели половые контакты в анамнезе. В анкетах указывалось количество половых партнеров на протяжении всего периода сексуальной активности. Детальный анализ возраста коитархе приведен в таблице 15.

Таблица 15 – Возраст начала половой жизни у женщин с положительным и негативным ВПЧ-тестом (n=200)

Возраст коитархе, лет	ВПЧ «+» (n=84) n (%)	ВПЧ «-» (n=116) n (%)	χ^2 df=1	p	ОР	ДИ
≤16	13 (15,4)	15 (12,9)	0,26	0,60	1,12	0,72-1,73
17	12 (14,4)	24 (20,7)	1,35	0,24	0,75	0,46-1,24
18	23 (27,4)	43 (37,1)	2,06	0,15	0,76	0,52-1,11
19	16 (19,0)	14 (12,1)	1,86	0,17	1,33	0,91-1,95
≥20	20 (23,8)	20 (17,2)	1,31	0,25	1,25	0,86-1,79

Данная таблица демонстрирует, что возраст коитархе не влиял на частоту инфицирования ВПЧ-ВКР ($p>0,05$). Средний возраст сексуального дебюта в обеих группах был сопоставим, и составил в группе ВПЧ-положительных $18,40 \pm 1,93$ лет, в группе ВПЧ-негативных - $18,20 \pm 1,95$ лет ($p=0,47$) [11].

Ранжирование пациенток по количеству половых партнеров приведено в таблице 16.

Таблица 16 – Количество половых партнеров (ПП) в сравниваемых группах (n=200)

Критерии	ВПЧ «+» (n=84) n (%)	ВПЧ «-» (n=116) n (%)	χ^2 df=1	p	ОР	ДИ
Количество половых партнеров						
<3	29 (34,5)	89 (76,7)	35,86	<0,01*	2,72	1,92-3,87
≥3	55 (65,5)	27 (23,3)				
Среднее количество ПП	3,63±2,32	3,24±2,73	-	0,29	-	-

*p≤0,05

Выявлено, что ВПЧ-позитивные женщины в 2,7 раза чаще имели трех и более половых партнеров ($\chi^2=35,86$, $p<0,01$; ОР 2,72, ДИ 1,92-3,87) [11].

Возраст коитархе в качестве моно-фактора не оказал влияния на инфицированность ВПЧ, однако при дальнейшем анализе была выявлена связь между началом половой жизни до 18 лет и количеством ≥ 3 половых партнеров (таблица 17).

Таблица 17 – Сочетанное влияние возраста коитархе и количества половых партнеров на частоту инфицирования ВПЧ-ВКР (n=200)

Критерии	ВПЧ «+» (n=84) n (%)	ВПЧ «-» (n=116) n (%)	χ^2 df=1	p	ОР	ДИ
Коитархе ≤ 18 лет + ≥ 3 ПП	33 (39,3)	15 (12,9)	33,09	<0,01*	3,70	2,28-6,16
Коитархе ≤ 18 лет + < 3 ПП	15 (17,8)	67 (57,8)				

Таблица 17 (продолжение) - Сочетанное влияние возраста коитархе и количества половых партнеров на частоту инфицирования ВПЧ-ВКР (n=200)						
Коитархе ≤ 18 лет + ≥ 3 ПП	33 (39,3)	15 (12,9)	7,44	<0,01*	1,76	1,12-2,77
Коитархе > 18 лет + < 3 ПП	14 (16,7)	22 (19,0)				
Коитархе ≤ 18 лет + ≥ 3 ПП	33 (39,3)	15 (12,9)	0,14	0,70	1,06	0,77-1,45
Коитархе > 18 лет + ≥ 3 ПП	22 (26,2)	12 (10,3)				

* $p \leq 0,05$

На основании данных таблицы можно заключить, что риск инфицирования ВПЧ-ВКР у женщин с коитархе ≤ 18 лет и ≥ 3 половыми партнерами в 3,7 раз выше, чем у женщин с тем же возрастом коитархе, но имеющими 1-2 половых партнера ($\chi^2=33,09$, $p < 0,01$; ОР 3,70, ДИ 2,28-6,16) и в 1,7 раза выше, чем у женщин с половым дебютом после 18 лет и с < 3 половыми партнерами ($\chi^2=7,44$, $p < 0,01$; ОР 1,76, ДИ 1,12-2,77) [11].

В ходе опроса установлено, что пациентки, инфицированные ВПЧ-ВКР, в 2,3 раза чаще предъявляли жалобы на посткоитальные кровянистые выделения ($\chi^2=12,32$, $p < 0,01$; ОР 2,39, ДИ 1,88-3,04).

По данным анкетирования выявлено, что исследуемые обеих групп применяли следующие виды контрацепции: презерватив, комбинированные оральные и внутриматочные контрацептивы (рисунок 15).

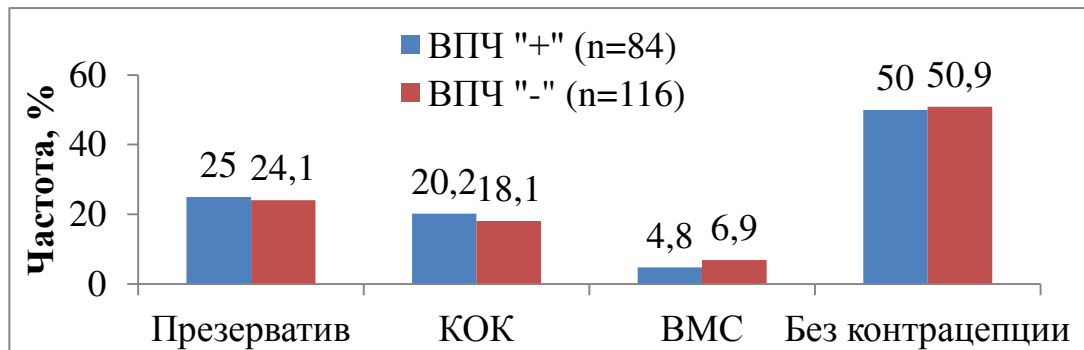
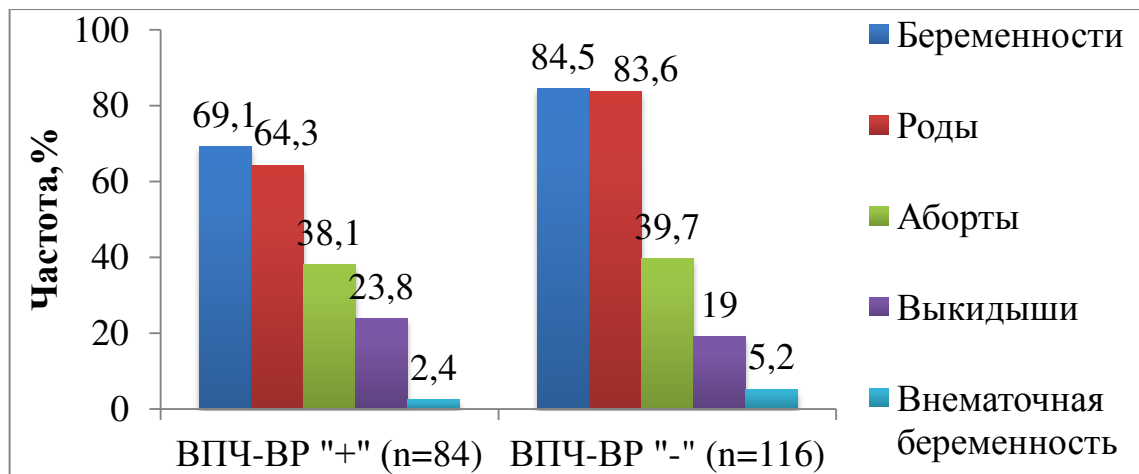


Рисунок 15 – Применение методов контрацепции в сравниваемых группах (n=200)

Данные диаграммы демонстрируют, что указанные методы контрацепции в обеих группах использовались с одинаковой частотой ($p > 0,05$).

Использование презерватива не снижало риск инфицирования ВПЧ-ВКР (25% vs 24,1%; $\chi^2=0,01$, $p=0,88$; ОР 1,02, ДИ 0,70-1,49) [11]. Длительность приема КОК в группе ВПЧ-положительных составила $2,88 \pm 1,40$ лет, ВПЧ-негативных - $3,50 \pm 1,65$ лет ($p=0,10$). Продолжительность использования ВМС у ВПЧ-положительных составила $4,75 \pm 1,25$ лет, ВПЧ-негативных - $3,87 \pm 1,12$ лет ($p=0,14$).

При оценке репродуктивной функции учитывалось наличие в анамнезе беременностей и их исходов (рисунок 16).



* $p \leq 0,05$

Рисунок 16 – Репродуктивная функция в исследуемых группах (n=200)

Установлено, что ВПЧ-негативные пациентки в 1,5 раза чаще имели беременности (69,1% vs 84,5%, $\chi^2=6,76$, $p<0,01$; ОР 1,53, ДИ 1,05-2,23) и роды (64,3% vs 83,6%, $\chi^2= 8,8$, $p<0,01$; ОР 1,6, ДИ 1,11-2,29) в анамнезе [11]. В группе с положительным ВПЧ-тестом всего зафиксировано 170 беременностей, в группе с отрицательным тестом - 270. Среднее количество беременностей на одну женщину в обеих группах было схожим ($2,02\pm 2,05$ в 1-й группе и $2,33\pm 2,21$ во 2-й группе, $p=0,32$). По количеству аборт, выкидышей и внематочных беременностей в анамнезе также не выявлено различий ($p>0,05$).

В разделе гинекологического анамнеза пациентки чаще указывали такие заболевания, как миома матки, эндометриоз, односторонние кисты яичников, а также хронический цервицит, цервикальные интраэпителиальные дисплазии различной степени тяжести, бесплодие. Данные гинекологического анамнеза представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Гинекологический анамнез сравниваемых пациенток (n=200)

Заболевания	Код МКБ-10	ВПЧ «+» (n=84) n (%)	ВПЧ «-» (n=116) n (%)	χ^2 df=1	p	ОР	ДИ
Миома матки	D25	4 (4,8)	9 (7,8)	0,71	0,39	0,71	0,31-1,65
Эндометриоз	N80	1 (1,2)	8 (6,9)	2,48	0,11	0,25	0,04-1,63
Киста яичника	N83	8 (9,5)	5 (4,3)	1,40	0,23	1,51	0,95-2,4
Хронический цервицит	N72	45 (53,6)	53 (45,7)	1,21	0,27	1,20	0,86-1,66
Дисплазия шейки матки	N87	5 (5,9)	2 (1,7)	1,47	0,22	1,74	1,06-2,87
CIN I	N87.0	3 (3,6)	1 (0,9)	0,70	0,40	1,81	1,00-3,27

Таблица 18 (продолжение) – Гинекологический анамнез сравниваемых пациенток (n=200)							
CIN II	N87.1	1 (1,2)	-	0,02	0,87	2,39	2,03-2,82
CIN III	N87.2	1 (1,2)	1 (0,9)	0,23	0,62	1,19	0,29-4,81
Бесплодие	N97	2 (2,4)	3 (2,6)	0,13	0,71	0,95	0,32-2,81

Частота встречаемости различных гинекологических заболеваний в сравниваемых группах не отличалась ($p > 0,05$).

Применение деструктивных методов лечения шейки матки в прошлом не оказало влияния на инфицированность ВПЧ-ВКР (26,2% vs 25%; $\chi^2 = 0,03$, $p = 0,84$; ОР 1,03, ДИ 0,71-1,49) так же, как и наличие рака шейки матки у близких родственниц (7,1% vs 1,7%; $\chi^2 = 2,44$, $p = 0,11$; ОР 1,84, ДИ 1,19-2,85) [11].

В таблице 19 выделены основные ИППП, диагностированные ранее у исследуемых пациенток. При анализе инфекционного анамнеза групповых различий не выявлено ($p > 0,05$).

Таблица 19 – Данные инфекционного анамнеза в исследуемых группах (n=200)

Вид инфекционного агента	ВПЧ «+» (n=84) n (%)	ВПЧ «-» (n=116) n (%)	χ^2 df=1	p	ОР	ДИ
ВПЧ	5 (5,9)	7 (6,0)	<0,01	0,98	0,99	0,49-1,97
M. hominis, genitalium/ U. parvum, urealyticum	7 (8,3)	11 (9,5)	0,07	0,77	0,91	0,50-1,68
C. trachomatis	2 (2,4)	6 (5,2)	0,98	0,32	0,58	0,17-1,96
T. vaginalis	1 (1,2)	-	1,38	0,23	2,39	2,03-2,82

При помощи регрессионного логистического анализа дана оценка влияния изученных факторов риска на инфицирование ВПЧ-ВКР (таблица 20).

Таблица 20 – 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 \leq 18 лет	-0,658	0,346	3,623	0,057	0,517	0,260-1,016

Результаты логистической регрессии изображены на рисунке 17.

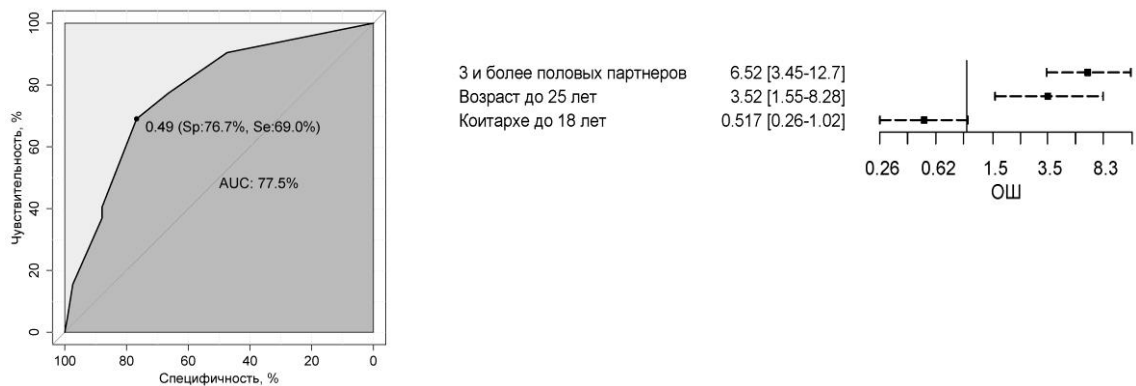


Рисунок 17 – Прогностическая модель инфицирования ВПЧ-ВКР

Чувствительность прогностической модели составила 69%, специфичность – 76,7%, эффективность – 77,5%. Итоговое уравнение вероятности инфицирования ВПЧ приняло вид:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-0,963 + 1,874x + 1,257y - 0,658z)}}$$

где p – вероятность инфицирования ВПЧ; $-0,963$ – константа; x – 3 и более половых партнеров; y – возраст 18-25 лет; z – коитархе \leq 18 лет.

Значение p имеет интервал от 0 до 1. При $p > 0,5$ прогнозируют высокую вероятность инфицирования ВПЧ. При $p < 0,5$ делают заключение о низком риске инфицирования ВПЧ.

Таким образом, факторами риска инфицирования ВПЧ-ВКР являются: возраст 18-25 лет; семейное положение «не замужем»; ≥ 3 половых партнеров; половой дебют до 18 лет в сочетании с ≥ 3 половыми партнерами; отсутствие беременностей и родов 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 родственниц. Женщины с положительным ВПЧ-тестом имели меньшую среднюю продолжительность менструации, и почти в 2,5 раза чаще предъявляли жалобы на посткоитальные кровянистые выделения.

3.2.2. Факторы риска персистенции ВПЧ-ВКР

Для оценки факторов риска персистенции ВПЧ-ВКР выполнено проспективное исследование. На 2 этапе исследования (через 6 месяцев) у 84 женщин с исходно положительным результатом ВПЧ-теста оценивали элиминацию и анализировали факторы риска персистенции ВПЧ-ВКР в течение 6 месяцев. Всем исследуемым выполнялось ВПЧ-ВКР-тестирование в образцах, приготовленных врачом и самостоятельно женщиной.

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 18.

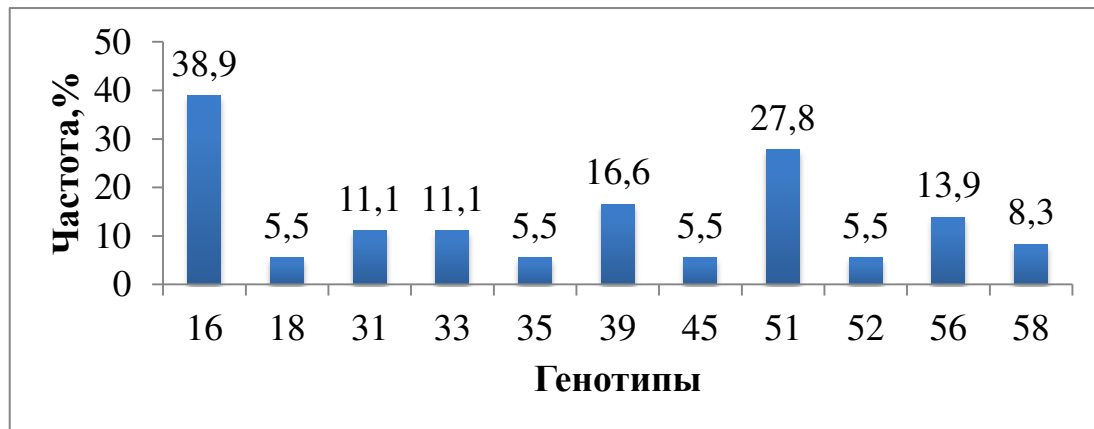


Рисунок 18 – Результаты ВПЧ-генотипирования через 6 месяцев (n=36)

Гистограмма демонстрирует, что через 6 месяцев с большей частотой встречался 16-й тип - 38,9% (14/36); 51-й тип сменил 56-й тип и идентифицировался в 27,8% (10/36); 39-й выявлялся в 16,6% (6/36) случаев. Реже определялись 56-й – 13,9% (5/36), 31-й и 33-й – по 11,1% (4/36), 58-й – 8,3% (3/36) типы ВПЧ. 18-й, 35-й, 45-й и 52-й встречались в 5,5% (2/36). 59-й тип на данном этапе исследования не идентифицировался.

Папилломавирус в виде моно-инфекции встречался у 66,6% (24/36) пациенток. Несколько типов ВПЧ сочетались в 33,4% (12/36) случаев: 2 типа – в 22,2% (8/36), 3 типа – в 8,3% (2/36), 4 типа - в 2,9% (2/36). При ко-инфекции двух типов ВПЧ выявлена наибольшая частота сочетаний ВПЧ-51 с другими типами (11,1%, 4/36).

Среди пациенток, получивших положительный результат ВПЧ-теста через 6 месяцев (n=36), элиминация одного из типов ВПЧ произошла – у 19,4% (7/36), двух и трех типов – у 2,9% (2/36). Инфицирование новым типом ВПЧ-ВКР отмечено у 2,9% (2/36).

Самостоятельная элиминация ВПЧ-ВКР у девушек до 25 лет отмечена в 13,1% (11/84), в группе 26-35 лет – в 22,6% (19/84), 36-45 лет – в 21,4% (18/84). В таблице 21 отображена распространенность ВПЧ-ВКР в разных возрастных группах через 6 месяцев.

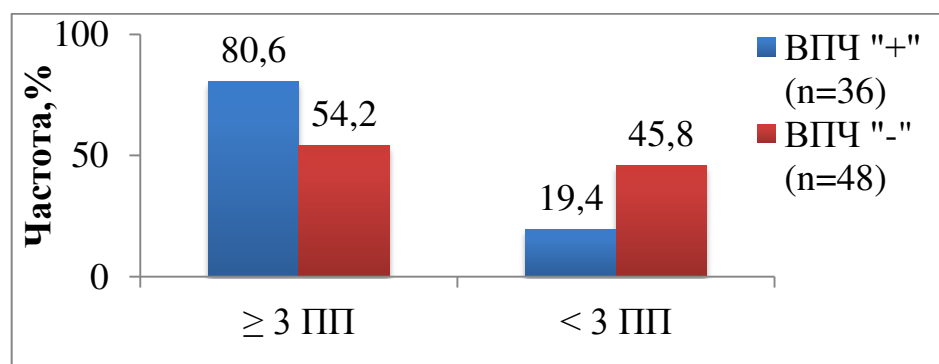
Таблица 21– Распространенность ВПЧ-ВКР в разных возрастных группах на 2 этапе исследования (n=84)

Возрастная группа	ВПЧ «+» (n=36) n (%)	ВПЧ «-» (n=48) n (%)	χ^2 df=1	p	OR	ДИ
18-25 лет	12 (33,3)	11 (22,9)	1,1	0,28	1,6	0,6-4,4
26-35 лет	16 (44,5)	19 (39,6)	0,2	0,6	1,2	0,5-2,9
36-45 лет	8 (22,2)	18 (37,5)	2,2	0,1	0,4	0,1-1,2

Возраст исследуемых не влиял на персистенцию ВПЧ-ВКР в течение 6 месяцев ($p > 0,05$), но следует отметить, что средний возраст ВПЧ-положительных пациенток был меньше, и составил $29,6 \pm 6,34$ лет в данной группе и $32,7 \pm 7,76$ лет в группе ВПЧ-негативных ($p = 0,05$).

По росту-весовым показателям, семейному положению, возрасту коитархе, табакокурению статистически значимых различий на данном этапе не выявлено ($p > 0,05$).

Количество половых партнеров 3 и более оказало влияние на персистенцию ВПЧ-ВКР в течение 6 месяцев (рисунок 19).



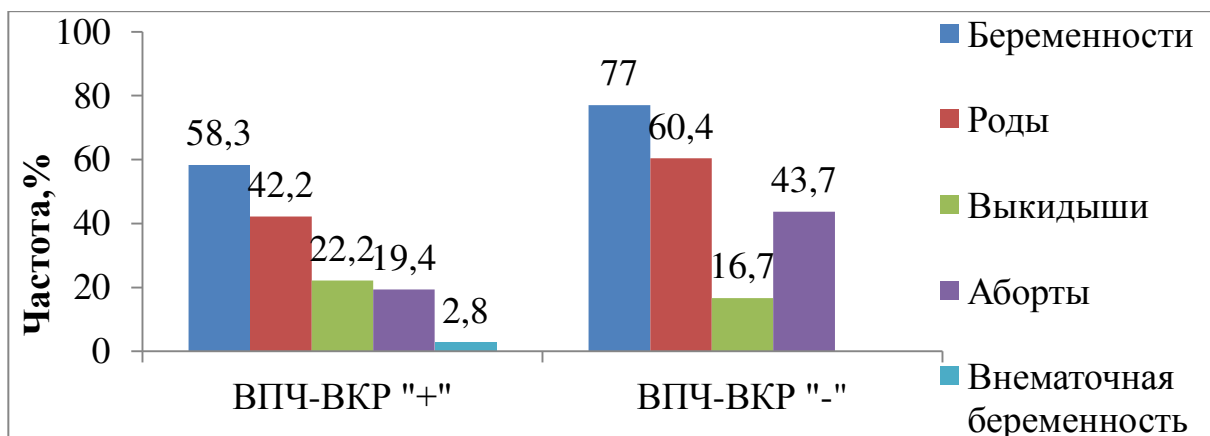
* $p \leq 0,05$

Рисунок 19 – Количество ПП в сравниваемых группах на 2 этапе исследования (n=84)

Выявлено, что ≥ 3 половых партнеров в 5 раз увеличивает риск персистенции ВПЧ-ВКР в течение 6 месяцев ($\chi^2=31,7$, $p<0,01$; ОР 5,01, ДИ 2,47-10,14).

Следует отметить, что использование презерватива не снижало частоту персистенции ВПЧ-ВКР в течение 6 месяцев (17,9% vs 7,1%; $\chi^2=9,33$, $p=0,002$; ОР 2,14, ДИ 1,37-3,33). По применению других методов контрацепции сравниваемые группы не различались ($p>0,05$).

Значимой для персистенции ВПЧ-ВКР на 2 этапе исследования оказалась репродуктивная функция пациенток (рисунок 20).



* $p<0,05$

Рисунок 20 – Влияние репродуктивной функции на персистенцию ВПЧ-ВКР (n=84)

Отсутствие беременностей в анамнезе повышало риск персистенции ВПЧ-ВКР в течение 6 месяцев в 1,6 раз (44,4% vs 22,9%; $\chi^2=4,37$, $p=0,03$; ОР 1,68, ДИ 1,05-2,70).

Среднее количество беременностей было выше у ВПЧ-негативных ($p=0,03$), в то время как средний показатель абортов на 1 женщину превалировал у женщин с положительным ВПЧ-тестом ($p=0,01$).

Возраст и семейное положение исследуемых изолированно не влияли на персистенцию вируса в течение 6 месяцев. При углубленном анализе было выявлено, что 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 (19,4% vs 4,1%; $\chi^2=4,33$, $p=0,03$; ОР 2,59, ДИ 1,01-7,11).

При изучении сочетанного влияния количества половых партнеров и наличия беременностей в анамнезе были получены статистически значимые различия, представленные в таблице 22.

Таблица 22 – Сочетанное влияние количества половых партнеров и беременностей в анамнезе на персистенцию ВПЧ-ВКР в течение 6 месяцев (n=84)

Признак	ВПЧ «+» n=36 n (%)	ВПЧ «-» n=48 n (%)	χ^2	p	ОР	ДИ
≥ 3 половых партнеров + отсутствие беременностей	10 (27,8)	3 (6,2)	5,37	0,02*	2,19	1,30- 3,68
≥ 3 половых партнеров + беременности в анамнезе	14 (38,9)	26 (54,2)				
≥ 3 половых партнеров + отсутствие беременностей	10 (27,8)	3 (6,2)	4,40	0,03*	1,97	1,03- 3,79
<3 половых партнеров + беременности в анамнезе	7 (19,4)	11 (22,9)				
≥ 3 половых партнеров + отсутствие беременностей	10 (27,8)	3 (6,2)	2,52	0,11	2,00	0,94- 4,23
<3 половых партнеров + отсутствие беременностей	5 (13,9)	8 (16,7)				

* $p < 0,05$

На персистенцию папилломавируса оказала влияние комбинация следующих факторов: 3-х и более половых партнеров с отсутствием беременностей в анамнезе в сравнении с тем же количеством половых партнеров, но наличием беременностей в

анамнезе ($\chi^2=5,37$, $p=0,02$; ОР 2,19, ДИ 1,30-3,68). Также, положительный результат ВПЧ-теста на данном этапе получили пациентки, имеющие 3-х и более половых партнеров с отсутствием беременностей в анамнезе в отличие от женщин с меньшим количеством половых партнеров и наличием беременностей в анамнезе ($\chi^2=4,40$, $p=0,03$; ОР 1,97, ДИ 1,03-3,79).

На 3 этапе исследования (через 12 месяцев) у 36 женщин с исходно положительным результатом ВПЧ-теста оценивали элиминацию и анализировали факторы риска персистенции ВПЧ-ВКР в течение 12 месяцев. У всех пациенток выполняли идентификацию ДНК ВПЧ-ВКР в образцах, приготовленных врачом и самостоятельно женщиной.

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

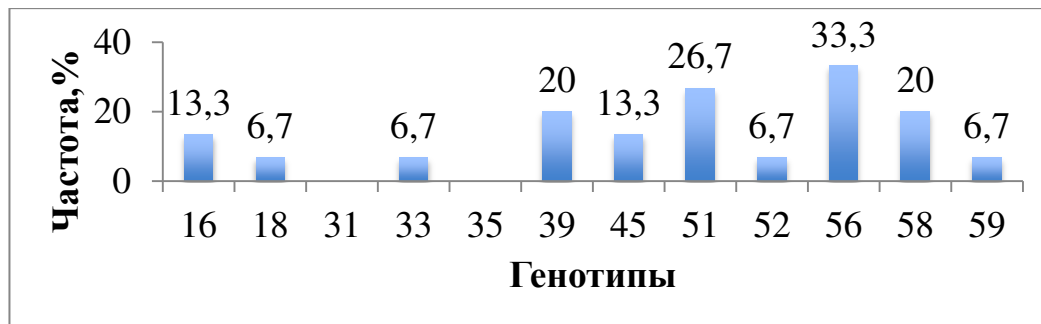


Рисунок 21 – Результаты ВПЧ-генотипирования через 12 месяцев (n=15)

На 3-м этапе исследования частота встречаемости 56-го типа была наибольшей и составила 33,3% (5/15). Реже встречались: 51-й – 26,7% (4/15), 39-й и 58-й – 20% (3/15), 16-й и 45-й – 13,3% (2/15), 18-й, 33-й, 52-й и 59-й – 6,7% (1/15) типы. Следует отметить, что у одной пациентки на данном этапе исследования вновь обнаружен 59-й тип ВПЧ, что, вероятно, связано с реинфекцией. Через год не выявлены ДНК ВПЧ-31 и ВПЧ-35.

Один тип ВПЧ-ВКР идентифицирован у 60% (9/15) пациенток. Ко-инфекция двумя типами наблюдалась в 26,7% (4/15), тремя типами – в 13,3% (2/15) случаев.

Элиминация одного из типов ВПЧ произошла у 33,3% (5/15), двух – у 13,3% (2/15), трех типов – у 6,7% (1/15). Присоединение другого типа ВПЧ-ВКР через 12 месяцев не отмечалось. Реинфекция типом, идентифицированным в начале исследования, диагностирована у 13,3% (2/15).

При изучении моно-факторного влияния возраста, курения, семейного положения, коитархе, количества половых партнеров, менструальной и репродуктивной функций на персистенцию ВПЧ-ВР в течение 12 месяцев статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$).

При углубленном анализе установлено, что персистенция ВПЧ-ВКР в течение 12 месяцев зависела от сочетанного влияния возраста с коитархе, а также возраста и репродуктивной функции пациенток (таблица 23).

Таблица 23 - Основные факторы риска персистенции ВПЧ-ВКР в течение 12 месяцев
(n=36)

Признак	ВПЧ «+» n=15 n (%)	ВПЧ «->» n=21 n (%)	χ^2	p	ОР	ДИ
Возраст 36-45 лет + коитархе ≤ 18 лет	3 (20,0)	-	4,50	0,03*	3,00	1,46-6,13
Возраст до 35 лет + коитархе ≤ 18 лет	5 (33,3)	10 (47,6)				
Возраст 36-45 лет + отсутствие родов	3 (20,0)	-	3,95	0,04*	2,66	1,41-5,01
Возраст до 35 лет + отсутствие родов	6 (40,0)	10 (47,6)				

Таблица 23 (продолжение) - Основные факторы риска персистенции ВПЧ-ВКР в течение 12 месяцев (n=36)						
Возраст 36-45 лет + отсутствие родов	3 (20,0)	-	4,28	0,03*	3,00	1,34-6,67
Возраст до 35 лет + роды в анамнезе	4 (26,7)	8 (38,1)				

* $p \leq 0,05$

У женщин 36-45 лет с отсутствием родов в анамнезе в 2,5 раза чаще идентифицировалась ДНК ВПЧ через 12 месяцев в сравнении с пациентками до 35 лет и отсутствием родов в анамнезе ($\chi^2=3,95$, $p=0,04$; ОР 2,66, ДИ 1,41-5,01). Также примечательно, что у исследуемых 36-45 лет с отсутствием родов в анамнезе в 3 раза чаще отмечалась персистенция вируса в течение года, чем у женщин в возрасте до 35 лет и, имеющих роды в анамнезе ($\chi^2=4,28$, $p=0,03$; ОР 3,00, ДИ 1,34-6,67). Возраст старше 35 лет в сочетании с коитархе ≤ 18 лет явился фактором риска для персистенции ВПЧ-ВР в течение 12 месяцев в отличие от возраста до 35 лет в комбинации с половым дебютом до 18 лет ($\chi^2=4,21$, $p=0,03$; ОР 6,00, ДИ 1,69-21,26).

Таким образом, через 6 месяцев самостоятельная элиминация вируса произошла у 57,1%. Среди ВПЧ-положительных пациенток с большей частотой встречались 16-й (38,9%), 51-й (27,8%) и 39-й (16,6%) типы. По одному типу ВПЧ-ВКР выявлено у каждой 4-й пациентки (в 66,6%). Основными факторами риска для персистенции ВПЧ-ВКР в течение 6 месяцев явились: ≥ 3 половых партнеров, отсутствие беременностей в анамнезе, сочетание возраста 18-25 лет с семейным положением «не замужем» и ≥ 3 половыми партнерами. ВПЧ через 6 месяцев чаще идентифицировался у женщин с наличием ≥ 3 половых партнеров и отсутствием беременностей в анамнезе. Самостоятельная элиминация вируса через 12 месяцев наблюдался у 58,3%. Частота встречаемости 56-го типа была наибольшей и составила 33,3% (5/15). Реже встречались 51-й – 26,7% (4/15), 39-й и 58-й – 20% (3/15). Один тип ВПЧ-ВКР встречался более чем у половины пациенток (в 60%).

Предрасполагали к персистенции ВПЧ-ВКР в течение 12 месяцев комбинации возраста 36-45 лет с отсутствием родов в анамнезе и половым дебютом ≤ 18 лет.

Резюме. Влияют на инфицирование ВПЧ-ВКР следующие факторы: ≥ 3 половых партнеров; молодой возраст 18-25 лет; семейное положение «не замужем»; отсутствие беременностей и родов в анамнезе; сочетание полового дебюта до 18 лет и ≥ 3 половых партнеров.

Через 6 месяцев самостоятельная элиминация вируса произошла у 57,1%. Основными факторами риска персистенции ВПЧ-ВКР в течение 6 месяцев явились: ≥ 3 половых партнеров; отсутствие беременностей в анамнезе; сочетание возраста 18-25 лет с семейным положением «не замужем» и ≥ 3 половыми партнерами; сочетание ≥ 3 половых партнеров отсутствием беременностей в анамнезе.

Самостоятельная элиминация папилломавируса через 12 месяцев наблюдалась у 58,3%. Предрасполагает к персистенции ВПЧ-ВКР в течение 12 месяцев: возраст пациенток 36-45 лет с отсутствием родов в анамнезе в сравнении с женщинами до 35 лет независимо от их паритета. У исследуемых в возрасте старше 35 лет и, имеющих половой дебют до 18 лет, чаще выявляется персистенция ВПЧ-ВКР в течение года, чем у женщин младше 35 лет с коитархе до 18 лет.

Полученные факты обуславливают необходимость непрерывной санитарно-просветительной работы с женским населением о роли вируса папилломы человека в цервикальном канцерогенезе, факторах риска инфицирования и персистенции ВПЧ и мерах их предотвращения, а также формирования самоохранительной концепции гендерного поведения и положительных репродуктивных установок.

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

3.3.1. Прогностическая ценность методов в выявлении LSIL и HSIL

На 2 этапе исследования у 64 пациенток была выполнена биопсия шейки матки. SIL выявлены в 73,4% (47/64): в 57,8% (37/64) - LSIL и в 15,6% (10/64) – HSIL. На основании данных гистологического исследования выполнена оценка чувствительности, специфичности, NPV и PPV каждого из методов диагностики заболеваний шейки матки.

Результаты диагностики LSIL представлены в таблице 24.

Таблица 24 - Прогностическая ценность методов в диагностике LSIL (n=64)

	Традиционная цитология	Жидкостная цитология	Кольпоскопия	Врачебный забор для ВПЧ-теста	Самозабор для ВПЧ- теста
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 кольпоскопия (75,7%), имея высокий показатель ложноположительных результатов [62]. Цитологические методы показали одинаково низкие показатели чувствительности, при этом, специфичность жидкостной цитологии достигала 85% [62]. Это означает, что у метода жидкостной цитологии, в сравнении с остальными методами диагностики, получено меньшее количество ложноположительных результатов, а высокий показатель PPV (71%) свидетельствует о том, что положительные результаты данного теста подтверждают предполагаемый диагноз. Достаточно высокую специфичность показали врачебное взятие образца для ВПЧ-теста (74%) и

традиционная цитология (70%). Выявление ДНК ВПЧ из материала, полученного методом самозабора, обладало средними показателями чувствительности (48,6%) и специфичности (55,6%).

Нами оценена прогностическая ценность ко-тестирования несколькими методами в диагностике LSIL (при положительном результате или обоих методов случай SIL считался выявленным), представленная в таблице 25.

Таблица 25 – Прогностическая ценность ко-тестирования методов 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

Таблица 25 (продолжение) – Прогностическая ценность ко-тестирования методов в диагностике LSIL (n=64)					
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 врачебный 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%).

При помощи логистической регрессии составлена прогностическая модель, включающая применение всех методов, для выявления LSIL. Полученные данные графически отображены на рисунке 22.

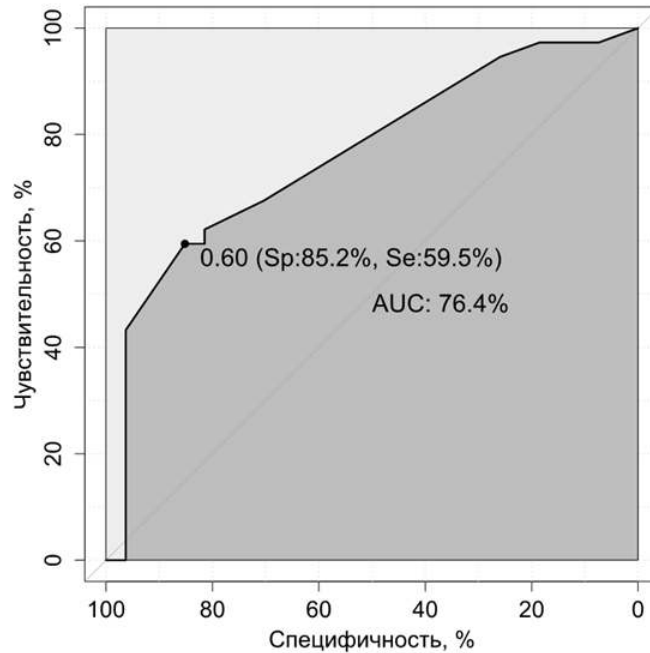


Рисунок 22 - ROC-кривая прогностической модели для выявления LSIL

Данная модель обладает хорошей прогностической ценностью для выявления LSIL по величине AUC (76,4%), однако сочетание всех методов, в конечном итоге, показало низкую чувствительность для диагностики LSIL, и высокую долю истинно-отрицательных результатов. В точке 0,60 получен оптимальный порог, на уровне которого определяются максимальные показатели чувствительности (59,5%) и специфичности (85,2%).

Для эффективной работы программ цервикального скрининга необходимо применять метод, обладающий высокой чувствительностью в выявлении HSIL и рака шейки матки [38]. Прогностическая ценность методов в диагностике HSIL продемонстрирована в таблице 26.

Таблица 26 - Прогностическая ценность методов в диагностике HSIL (n=64)

	Традиционная цитология	Жидкостная цитология	Кольпоскопия	Врачебный забор для ВПЧ-теста	Самозабор для ВПЧ- теста
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%) и NPV (91,2%) в обнаружении HSIL, что обуславливает высокую надежность отсутствия заболевания при получении отрицательного результата данного теста [62]. Низкие показатели чувствительности и высокие показатели специфичности выявлены у цитологических методов [62]. Это позволяет заключить, что при применении цитологических методов возрастает количество ложноотрицательных заключений и, в то же время, данные исследования редко показывают ложноположительные результаты. Самостоятельное приготовление образца для ВПЧ-теста в 13 раз чаще выявляло HSIL в отличие от цитологических методов (70% vs 30%, $\chi^2=9,07$, $p=0,002$, ОШ 13,2, ДИ 2,1-82,1). У кольпоскопии и идентификации ДНК ВПЧ в образце, приготовленном врачом, регистрировался достаточно высокий уровень специфичности (более 70%). Кольпоскопическое исследование показало высокую прогностическую ценность своего отрицательного результата (NPV), что означает отсутствие заболевания (HSIL) при получении отрицательного результата теста.

Прогностическая ценность ко-тестирования для диагностики HSIL (при положительном результате одного из методов или обоих методов случай SIL считался выявленным), продемонстрирована в таблице 27.

Таблица 27– Прогностическая ценность ко-тестирования методов 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
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 23).

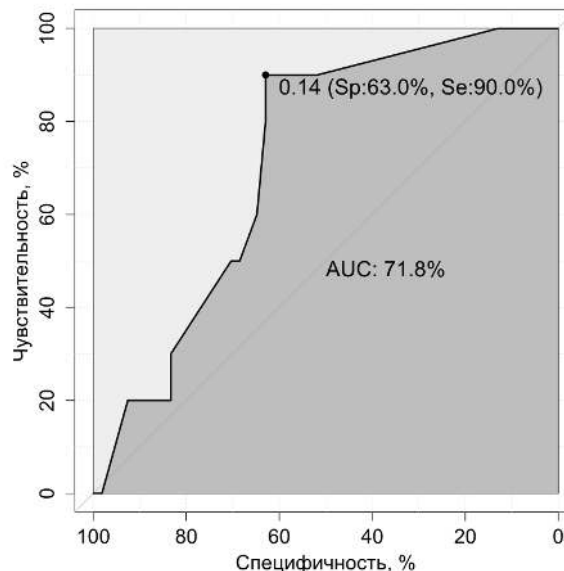


Рисунок 23 - ROC-кривая прогностической модели для выявления HSIL

ROC-кривая демонстрирует, что оптимальным порогом, обеспечивающим максимальные показатели чувствительности и специфичности при применении всех

методов, является точка 0,14. В данной точке чувствительность составила 90%, специфичность – 63%, что означает: в 90% случаях совокупность диагностических тестов позволит выявить женщин с HSIL и в 63% отрицательные результаты тестов обусловят отсутствие HSIL у исследуемых пациенток. Предсказательную способность модели (AUC) можно охарактеризовать как хорошую (71,8%).

Таким образом, наибольшей чувствительностью в выявлении LSIL обладала кольпоскопия (75,7%), в то время как, в диагностике HSIL высокочувствительным оказался метод самостоятельного приготовления образца для ВПЧ-теста (70%). Низкие показатели чувствительности и высокие показатели специфичности в диагностике HSIL выявлены у цитологических методов. Самозабор материала для ВПЧ-теста и кольпоскопия показали высокую прогностическую ценность своего отрицательного результата (NPV), что означает отсутствие заболевания (HSIL) при получении отрицательного результата теста. Сочетанное применение цитологических методов с самозабором влагалищного содержимого для ВПЧ-теста и расширенной кольпоскопией показало высокую чувствительность в выявлении LSIL. Для диагностики HSIL высокочувствительной явилась комбинация ВПЧ-тестирования (независимо от методики забора материала), цитологического метода (как традиционного, так и жидкостного) и расширенной кольпоскопии, а также ко-тест идентификации ДНК ВПЧ и расширенной кольпоскопии. ROC-анализ показал, что сочетанное применение всех диагностических методов обладает высокой чувствительностью (90%) и средней специфичностью (63%) в выявлении HSIL.

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

На всех этапах исследования нами проводилась сравнительная оценка врачебного и самостоятельного приготовления образцов для ВПЧ-тестирования. Результаты тестирования обеих методик представлены на рисунках 24, 25, 26.

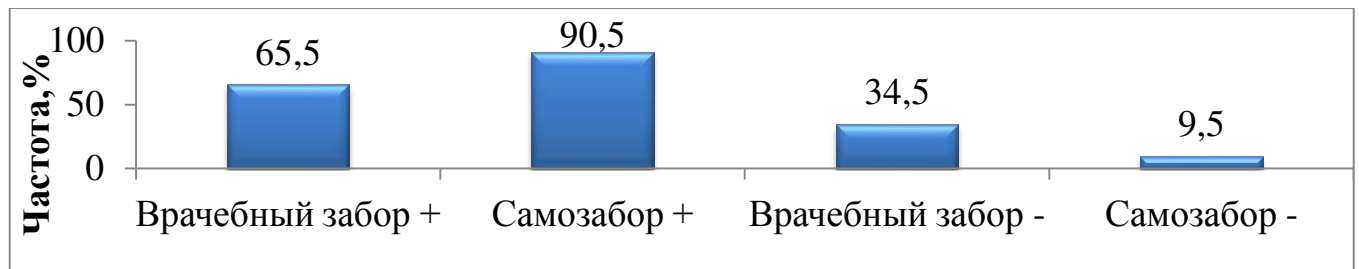


Рисунок 24 – Сравнение результатов ВПЧ-тестирования при использовании одной из двух методик забора материала на 1 этапе исследования (n=84)

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, ДИ 2,1-11,7). В образцах, полученных клиницистом (при отрицательном результате самозабора) выявлено 8 ВПЧ-положительных женщин, в то время как, методом самозабора (при отрицательном результате врачебного взятия) было получено 29 ВПЧ-позитивных тестов. Таким образом, изолированное применение самостоятельного забора материала позволило в 13 раз чаще выявить ВПЧ-позитивных пациенток (9,5% vs 34,5%, $\chi^2=23,8$, $p<0,01$, ОШ 13,1, ДИ 4,3-39,7) [8;44]. 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-позитивных пациенток (рисунок 25).

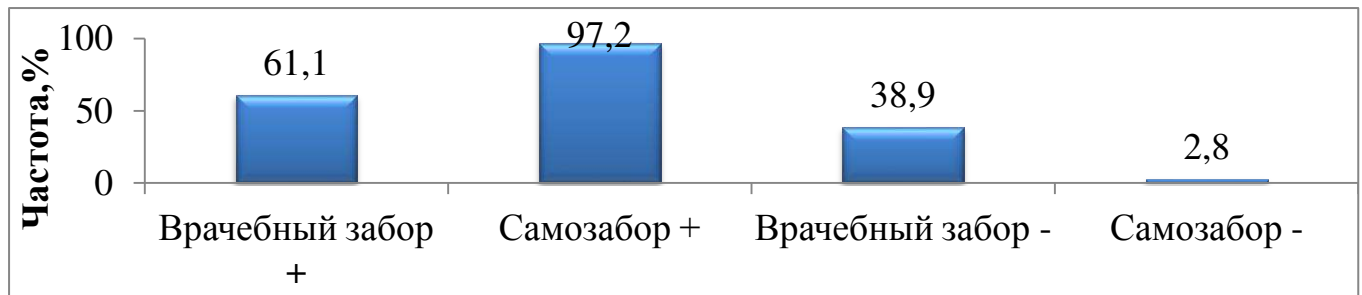


Рисунок 25 – Сравнение результатов ВПЧ-тестирования при использовании одной из двух методик забора материала на 2 этапе исследования (n=36)

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, 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 врачебном заборе) было получено 14 ВПЧ-позитивных тестов (2,8% vs 38,9%, $\chi^2=8,2$, $p<0,01$, ОШ=14,0, 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-ВР в 15 случаях (рисунок 26).

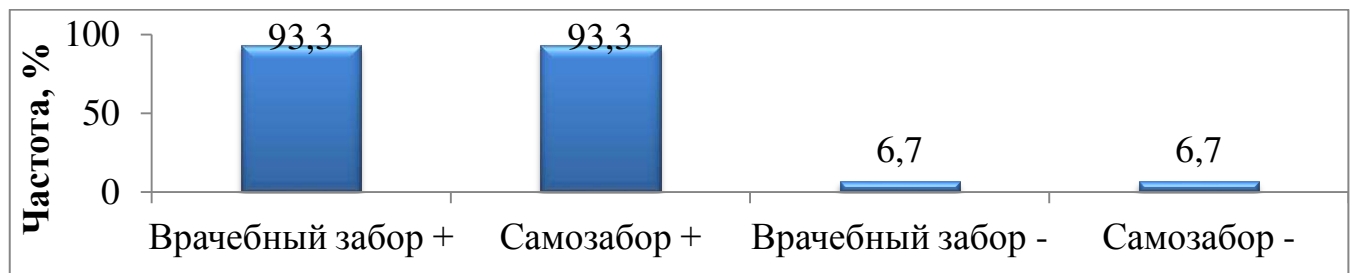


Рисунок 26 – Сравнение результатов ВПЧ-тестирования при использовании одной из двух методик забора материала на 3 этапе исследования (n=15)

Количество положительных результатов, полученных при изолированном применении самостоятельного приготовления образца и взятия материала клиницистом, было равным – 93,3% (14/15, $\chi^2<0,01$, $p=1,0$). 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% (128/200, ДИ 57,3-70,6%) пациенток отдали предпочтение самостоятельному приготовлению образца, и лишь 36% (72/200, ДИ 29,3-42,6%) - врачебному взятию цервикального секрета ($\chi^2=31,3$, $p<0,01$; ОШ=3,1, ДИ 2,1-4,7) [46]. Результаты анкетирования исследуемых, позволяющих определить причины приверженности (комфорт при взятии образца, меньшее смущение, меньшая болезненность, уверенность в правильности взятия образца) к каждой методике забора материала для ВПЧ-теста представлены в таблице 28.

Таблица 28 - Оценка комплаентности пациенток к методикам забора образца для ВПЧ-теста

Причины предпочтения метода	Самозабор n=128 n (%)	Врачебный забор n=72 n (%)	χ^2	p	ОШ	ДИ
Большой комфорт						
Да	96 (75)	16 (22,2)	52,0	< 0,01	10,5	5,2- 20,8
Нет	32 (25)	56 (77,8)				
Меньшее смущение						
Да	32 (25)	1 (1,4)	16,9	< 0,01	23,6	3,1- 177,3
Нет	96 (75)	71 (98,6)				
Меньшая болезненность						
Да	90 (70,3)	16 (22,2)	42,7	< 0,01	8,2	4,2- 16,2
Нет	38 (29,7)	56 (77,8)				
Большая уверенность, что материал взят правильно						
Да	13 (10,1)	61 (84,7)	109,9	< 0,01	49,0	20,7- 116,0
Нет	115 (89,9)	11 (15,3)				

Большая часть женщин отметила, что метод самозабора более комфортный (75% vs 22,2%, $p < 0,01$), менее болезненный (70,3% vs 22,2%, $p < 0,01$) и вызывает меньшее смущение (25% vs 1,4%, $p < 0,01$). Единственной причиной предпочтения приготовления образца врачом является большая уверенность, что материал взят правильно (10,1% vs 84,7%, $p < 0,01$). Однако после оглашения результатов ВПЧ-тестирования, полученных каждой методикой, 96% (192/200) исследуемых ответили, что в дальнейшем предпочтут и рекомендуют своим знакомым метод самостоятельного забора влагалищного содержимого, поскольку это просто и не требует визита к врачу [46].

Таким образом, самотестирование и взятие материала врачом показали умеренное согласие при первичном обследовании и контроле через 6 месяцев ($k=0,6$), и почти полную согласованность при контроле через 12 месяцев ($k=0,9$). 64% исследуемых отдали предпочтение самостоятельному приготовлению образца для ВПЧ-теста, и 36% - врачебному взятию материала ($\chi^2=31,3$, $p < 0,01$). Основными причинами предпочтения метода самозабора были: больший комфорт, меньшее смущение и меньшая болезненность ($p < 0,01$).

Резюме. Наибольшей чувствительностью в выявлении LSIL обладала кольпоскопия (75,7%), в то время как, в диагностике HSIL высокочувствительным оказался самостоятельный забор влагалищного содержимого для ВПЧ-теста (70%). Низкие показатели чувствительности и высокие показатели специфичности в диагностике HSIL выявлены у цитологических методов. Сочетанное применение цитологических методов с самозабором влагалищного содержимого для ВПЧ-теста и расширенной кольпоскопией показало высокую чувствительность в выявлении LSIL. Для диагностики HSIL высокочувствительной явилась комбинация ВПЧ-тестирования (независимо от методики забора материала), цитологического метода (как традиционного, так и жидкостного) и расширенной кольпоскопии, а также ко-тест идентификации ДНК ВПЧ и расширенной кольпоскопии.

Коэффициент согласия между самотестированием женщиной и приготовлением материала врачом оказался умеренным при первичном применении и контроле через 6 месяцев ($k=0,6$), и почти идеальным ($k=0,9$) при контроле через 12 месяцев. Более половины исследуемых пациенток (64%) отдали предпочтение самозабору влагалищного содержимого ($p<0,01$). Основные причины комплаентности: больший комфорт, меньшее смущение и меньшая болезненность при проведении процедуры ($p<0,01$). 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.

Полученные данные обуславливают необходимость применения ВПЧ-теста в программах цервикального скрининга. Важно информировать женщин о том, что при наличии положительного результата ВПЧ-теста требуется консультация гинеколога. На диспансерном уровне необходимо проведение цитологии и расширенной кольпоскопии у женщин высокой группы риска, что позволит определить алгоритм ведения пациенток. Учитывая высокую эффективность самостоятельного забора материала для ВПЧ-теста и комплаентность пациенток к нему, данный метод может быть рекомендован как альтернативный для использования в качестве первичного теста цервикального скрининга с целью увеличения охвата женского населения.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Известно, что эпидемиологическая распространенность ВПЧ-ВКР-инфекции в той или иной популяции определяется медицинскими и немедицинскими факторами: возрастом и социальным статусом пациенток, географическим положением и социально-экономическим уровнем страны, методами контрацепции, биотопом влагалища, индексом соматического здоровья и пр. [23;44;91;93;117;119;172]. Среди обследованных нами женщин репродуктивного возраста частота выявления ВПЧ-ВКР составила 42% [44]. Исследования, проведенные, как и у нас в Сибири, выявили несколько меньшую распространенность ВПЧ-ВКР-инфекции: 36,7% – в Кемеровской области [4], 38,2% – в республике Тыва [6060], 49,4 % – в г. Томске и Томской области [60]. В Липецкой области инфицированность ВПЧ-ВКР составляет 7,7-8,4% [33]. Данные показатели, вероятно, обусловлены наиболее старшим возрастом пациенток (25-59 и 21-65 лет), включенных в эти исследования [44]. Распространенность папилломавируса у девушек до 25 лет составляет около 30%; 25-34 лет – около 12%; 35-44 лет – около 6%; 45-65 лет – менее 5% [119]. Большая часть исследуемых нами ВПЧ-положительных пациенток находилась в возрастной группе 26-35 лет (41,7%). У девушек 18-25 лет ДНК ВПЧ выявлена в 27,4%, в группе 36-45 лет – в 30,9%. Многие исследования показали, что высокий уровень инфицированности ВПЧ приходится на женщин в возрасте до 30 лет [4;24;34]. По данным нашего исследования, удельный вес пациенток в возрасте до 25 лет в 1,5 раза был выше в группе ВПЧ-положительных (ОР 1,60; ДИ 1,16-2,22) [46]. Выявленная широкая распространенность ВПЧ-ВКР у женщин репродуктивного возраста в сочетании с высокими показателями заболеваемости РШМ в Забайкальском крае служат основанием для активизации работы по профилактике РШМ в регионе и оптимизации программ цервикального скрининга [44].

Согласно эпидемиологическим исследованиям, проведенным в различных регионах мира, спектр генотипов ВПЧ варьирует, поэтому условно выделяют «европейские» (16-й, 18-й, 31-й, 33-й, 45-й и др.) и «азиатские» типы ВПЧ (52-й, 58-

й, 59-й, 65-й и др.) [117, 119]. У обследованных нами женщин ДНК ВПЧ 16-го типа идентифицирована с наибольшей частотой (29,7%), ДНК ВПЧ 18-го типа обнаружена в 3,5 раза реже (8,3%) [44]. Аналогичные закономерности распространенности ВПЧ 16-го и 18-го типов получены в Республике Тыва (РТ), Кемеровской (КО) и Томской (ТО) областях: частота выявления ВПЧ-16-позитивных образцов существенно превышала число с генотипом ВПЧ-18. Следует отметить, что в Забайкальском крае (ЗК) удельный вес пациенток с ВПЧ-16 был существенно меньше, чем в сравниваемых с другими регионами Западной и Восточной Сибири: Забайкальский край – 17,7%; Кемеровская область – 43,6%; Томская область – 53,9%; Республика Тыва – 59,1% [4;60].

Сведения мировой статистики свидетельствуют о том, что во всех регионах мира чаще остальных встречаются ВПЧ-16, 18 и 31, 33, 35, 45, 52, 58 типов [119]. Другие исследователи указывают, что наиболее распространенными в мире считаются 16, 18, 52, 31 и 58 типы [93]. На территории России лидирующую позицию также занимает 16 тип ВПЧ, в то время как частота распространенности остальных типов в разных регионах переменна [34]. По данным некоторых авторов, в Российской Федерации чаще других встречаются 31, 39, 45 и 52-й типы [4;34; 50]. Другие исследования, проведенные на территории Российской Федерации, показали частую встречаемость 16-го и 31-го типов [22;68]. Среди исследуемых нами пациенток, проживающих на территории Забайкальского края, наиболее распространенными генотипами оказались ВПЧ-16 (29,7%) ВПЧ-56 (28,6%) и ВПЧ-39 (26,2%). В Кемеровской области 39-й тип также занял третье ранговое место [4], в Томской области и Республике Тыва на третьем месте оказался 56-й тип [60]. Кроме того, нами установлена наибольшая частота встречаемости ВПЧ-16 в возрастной группе пациенток 26-35 лет; ВПЧ-33 и ВПЧ-58 - у молодых девушек до 25 лет; ВПЧ-56 - среди женщин 36-45 лет [62]. Выявленные региональные особенности обуславливают необходимость тестирования женщин на большее количество генотипов ВПЧ-ВКР и использования поливалентных вакцин против ВПЧ.

Известно, что 16-й и 18-й типы ВПЧ отвечают примерно за 70% всех цервикальных случаев заболевания раком во всем мире, 41% - 67% - HSIL, 16-32% - LSIL [27;112;119]. Сочетание ВПЧ-16/18 типов, повышающее риск интраэпителиальных поражений шейки матки, обнаружено нами у 3,6% обследованных. Отмечена наиболее частая ко-инфекция ВПЧ-16 с ВПЧ-39 (в 35,7%). Также, мы наблюдали ассоциацию HSIL с ВПЧ 58-го типа [62]. Некоторые авторы отмечают, что при персистенции ВПЧ 58-го типа вероятность развития плоскоклеточного интраэпителиального поражения составляет около 20–30% [19]. Исследования, проведенные в Бразилии в 2013 [114] и 2016 гг. [111] показали, что 56 тип ассоциируется с NILM и LSIL и не идентифицируется при HSIL. В нашем исследовании 56 тип ВПЧ также не обнаружен ни в одном случае HSIL [62].

В исследовании К.В. Марочко (2017) указано, что средний возраст женщин с LSIL составляет $36,8 \pm 9,1$ лет, у пациенток с HSIL - $35,2 \pm 8,7$ лет и статистически не различается [24]. В нашей работе возраст пациенток с патологией шейки матки был моложе и составил в группе с LSIL $30,21 \pm 7,28$ лет, с HSIL – $31,35 \pm 7,28$ лет ($p > 0,05$). Данные различия обусловлены более молодым возрастом женщин, включенных в наше исследование – 18-45 лет.

Ранее было установлено, что большое количество половых партнеров у женщины увеличивает риск инфицирования ВПЧ [50;152]. У исследуемых нами пациенток наличие трех и более половых партнеров предрасполагало к инфицированию (ОР 2,72, ДИ 1,92-3,87) и персистенции ВПЧ-ВКР в течение 6 месяцев (ОР 5,01, ДИ 2,47-10,14) [11].

Некоторые авторы указывают на то, что у женщин, находящихся в браке, вирус папилломы человека встречается реже, чем у незамужних женщин [24;137]. В когорте обследованных нами пациенток удельный вес незамужних ВПЧ-инфицированных женщин был в 1,5 раза выше, чем ВПЧ-негативных (ОР 1,54, ДИ 1,11-2,12). Персистенция ВПЧ в течение 6 месяцев чаще отмечалась также у незамужних женщин в возрасте 18-25 лет, имеющих 3 и более половых партнеров, в

сравнении с незамужними пациентками того же возраста, но имеющими одного-двух половых партнеров (ОР 2,59, ДИ 1,00-7,11) [11].

Имеются данные, что ранний половой дебют, в частности до 16 лет, повышает риск инфицирования папилломавирусом в два раза по сравнению с женщинами, начавшими половую жизнь после 20 лет [64]. Наше исследование показало, что у женщин с сексуальным дебютом до 18 лет и большим количеством половых партнеров (3 и более) повышается риск инфицирования ВПЧ в 3,7 раз, чем у женщин с ранним коитархе, но имеющих 1-2 половых партнера (ОР 1,76, ДИ 1,12-2,77) [11].

Онкогенное действие бензопирена является доказанным фактором риска развития CIN и рака шейки матки [131]. В ходе исследования мы не выявили влияния курения на инфицирование и персистенцию ВПЧ, а также связи с развитием HSIL ($p > 0,05$). Вероятно, данный факт связан с отношением исследуемых женщин к группе низкого социального риска и субъективностью ответов в анонимной анкете о наличии данной вредной привычки в прошлом и в настоящее время.

Известно, что прием КОК более 5 лет и наличие рака шейки матки у близких родственниц повышают риск инфицирования ВПЧ [48;91;119]. Согласно полученным нами результатам данные факторы не повлияли на частоту инфицирования ВПЧ ($p > 0,05$) [11].

По данным литературы, самостоятельная элиминация ВПЧ через 12 месяцев происходит в 53% случаев [128]. Мы наблюдали схожие сроки элиминации ВПЧ-ВКР: у 57,1% женщин - через 6 месяцев, у 58,3% - через 12 месяцев [11].

Многие авторы отмечают более быстрые сроки элиминации у подростков и молодых женщин [86]. Нами установлено, что возраст пациенток, в качестве монофактора, не влиял на сроки элиминации ВПЧ, а в сочетании с другими факторами обусловил персистенцию вируса. У девушек 18-25 лет, имеющих 3 и более половых партнеров и не состоящих в браке, наблюдалась более частая персистенция ВПЧ в течение 6 месяцев в отличие от незамужних пациенток того же возраста, но с меньшим количеством половых партнеров (ОР 2,59, ДИ 1,00-7,11) [11]. Однако

персистенция папилломавируса в течение 12 месяцев чаще встречалась у женщин из возрастной группы 36-45 лет и в сочетании с ранним сексуальным дебютом до 18 лет в отличие от возраста до 35 лет в комбинации с половым дебютом до 18 лет (ОР 6,00, ДИ 1,69-21,26). Оказалось, что у женщин 36-45 лет с отсутствием родов в анамнезе в 2,5 раза чаще идентифицировалась ДНК ВПЧ через 12 месяцев в сравнении с пациентками до 35 лет и отсутствием родов в анамнезе (ОР 2,66, ДИ 1,41-5,01). Кроме того, что у исследуемых 36-45 лет с отсутствием родов в анамнезе в 3 раза чаще отмечалась персистенция вируса в течение года, чем у женщин в возрасте до 35 лет и, имеющих роды в анамнезе (ОР 3,00, ДИ 1,34-6,67) [11].

Имеются данные, что при инфицировании 16 и 31 типами механизмы элиминации более длительные. В мета-анализе Rositch (2013) было показано, что 16, 31, 33 и 52-й генотипы ВПЧ чаще остальных склонны к персистенции [145]. Среди исследуемых нами пациенток наиболее стойкая персистенция отмечена у 56-го, 51-го, 39-го и 58-го типов [11].

Большое количество исследований показало низкую чувствительность цитологических методов в выявлении патологии шейки матки [3;6;25;124], при этом, прогностическая ценность традиционной и жидкостной цитологии сопоставима [69]. Исследователи из разных стран сделали заключение, что ВПЧ-тестирование без дополнительной цитологии обладает достаточной чувствительностью для первичного скрининга рака шейки матки [4;84;91;103;107;129;140]. Полученные нами данные по прогностической ценности цитологических методов и ВПЧ-тестирования согласуются с данными литературы. Так, чувствительность в диагностике HSIL у ВПЧ-тестирования при изолированном применении достигала 70%, в то время у традиционной и жидкостной цитологии данный показатель составил 10% и 20% соответственно [62]. При ко-тестировании цитологического исследования (независимо от метода) с идентификацией ДНК ВПЧ чувствительность повышалась до 70% благодаря использованию методики самостоятельного приготовления образца. Высокая чувствительность (94,6-97,3%) и NPV (71,4-75%)

выявлены у сочетания цитологических методов с ВПЧ-тестированием и кольпоскопией, однако комбинированное применение данных методов экономически невыгодно в рамках цервикального скрининга.

Наиболее распространенными причинами, по которым в разных странах мира женщины не посещают скрининг на РШМ, являются: отсутствие времени, боязнь боли при проведении гинекологического исследования и опасение получения положительного результата [44;105;123;126]. В связи с этим, современной мировой стратегией является разработка и внедрение методов самостоятельного забора материала женщиной, позволяющих привлечь большее количество женщин для участия в цервикальном скрининге. Согласно сведениям литературы, чувствительность метода самостоятельного забора вагинального отделяемого в выявлении HSIL варьирует от 66 до 87,5% [4;44;72;80;118;117], что позволяет считать перспективным применение данного устройства в программах скрининга РШМ. У обследованных нами пациенток 18-45 лет чувствительность метода самостоятельного забора материала для ВПЧ-теста в выявлении HSIL составила 70% [62], при этом коэффициент согласия между самотестированием женщиной и приготовлением материала врачом расположился в диапазонах от 0,6 до 0,8 и $\geq 0,81$. Следует отметить, что самостоятельное приготовление образца для ВПЧ-теста продемонстрировало высокую прогностическую ценность отрицательного результата (NPV) – 91,2%, что означает отсутствие заболевания (HSIL) при получении отрицательного результата ВПЧ-теста.

При оценке удобства и приемлемости метода самостоятельного приготовления образца материала для ВПЧ-теста в сравнении с взятием материала врачом, 64% женщин отдали предпочтение методу самозабора ($p < 0,01$) [44]. Основными причинами, по которым пациентки выбрали этот метод, были безболезненность, больший комфорт и конфиденциальность, меньшее чувство стыда и неловкости [44;46]. Для пациенток, отдавших предпочтение приготовлению образца врачом для ВПЧ-теста, основным мотивом была большая уверенность в том, что материал взят

правильно. После оглашения результатов тестирования обеих методик приготовления образца, в дальнейшем предпочли бы метод самозабора материала 96% участниц ($p < 0,01$) [44;46]. Полученные данные схожи со многими зарубежными исследованиями, проведенными ранее [90;150;173].

Большинство исследователей заключили, что самостоятельный забор влагалищного секрета для ВПЧ-тестирования может послужить альтернативой общепринятым методам цервикального скрининга, позволяющей привлечь большее число пациенток для участия в скрининговых программах [74;99;102;148]. Это актуально для женщин, проживающих в низкоресурсных странах, нерегулярно посещающих гинеколога или полностью отказывающихся от участия в цитологическом скрининге по различным причинам [44;71;143;158]. Несомненно, необходимо проведение непрерывной работы по пропаганде метода самостоятельного забора образца для идентификации ДНК ВПЧ-ВКР, а также изучение технической и экономической составляющих данного метода [33;44;71;99;102].

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 нашей работе 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 27.

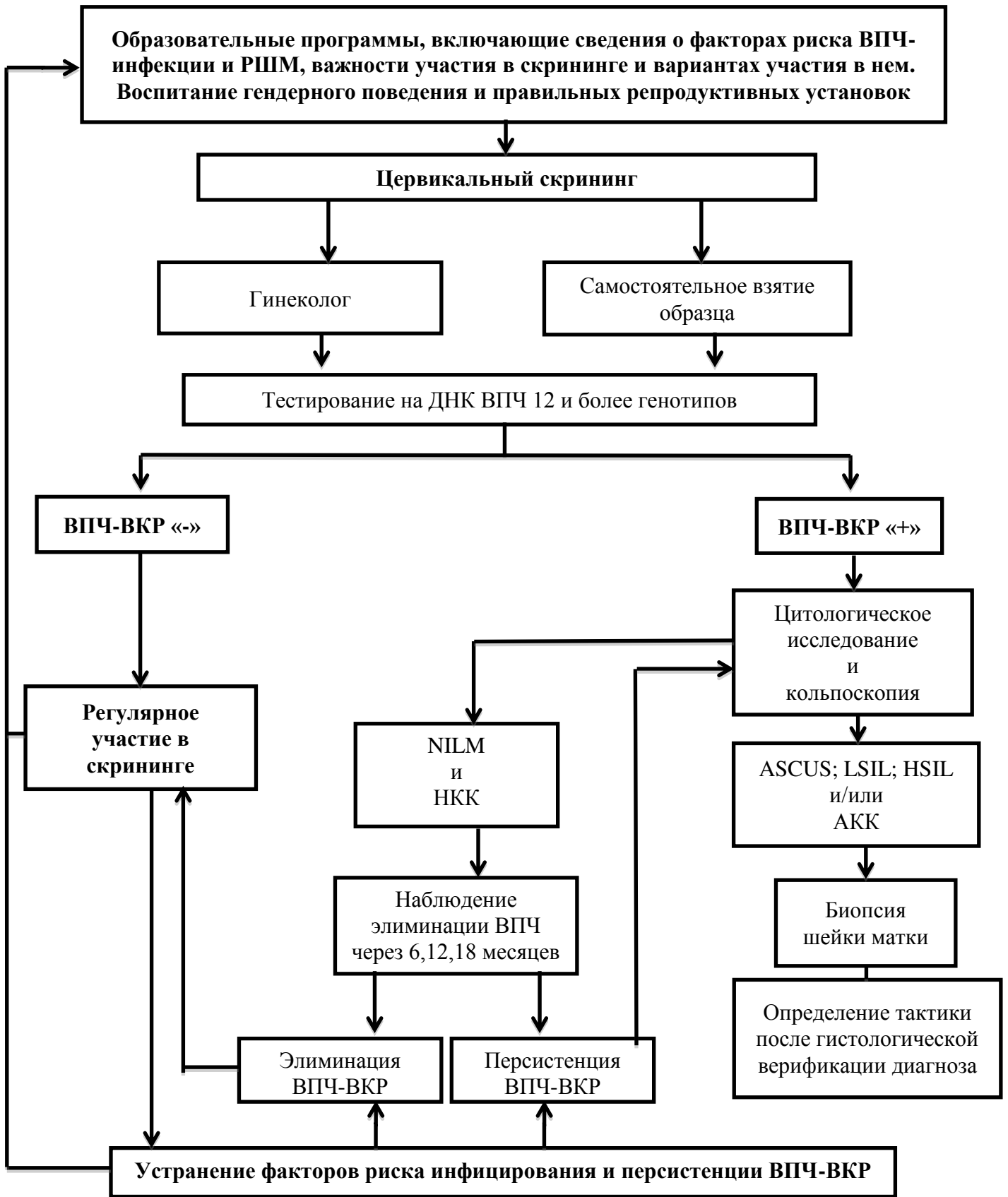


Рисунок 27 - Алгоритм профилактики рака шейки матки

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 (ОР 2,84; ДИ 1,12-7,18) и ко-инфекцией двумя типами ВПЧ (ОР 3,88; ДИ 1,1-13,6).

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

3. Основные факторы риска персистенции ВПЧ-ВКР в течение 6 месяцев являются: ≥ 3 половых партнеров (ОР 5,01; ДИ 2,47-10,14); отсутствие беременностей в анамнезе (ОР 1,68; ДИ 1,05-2,7); сочетание возраста 18-25 лет с семейным положением «не замужем» и ≥ 3 половых партнеров (ОР 2,59; ДИ 1,01-7,11); сочетание ≥ 3 половых партнеров с отсутствием беременностей в анамнезе (ОР 2,19; ДИ 1,3-3,68). Конфаудинг-факторы персистенции ВПЧ-ВКР в течение 12 месяцев: возраст старше 35 лет в сочетании с коитархе ≤ 18 лет (ОР 3,00; 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; ДИ 1,41-5,01) и наличием родов (ОР 3,00; 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. COMPLAINTNESS пациенток к методике самостоятельного взятия образца для ВПЧ-теста выше, чем к забору материала клиницистом (64% vs 36%; $p<0,01$; ДИ 2,1-4,7), что обусловлено большим комфортом, меньшим смущением и меньшей болезненностью ($p<0,01$).

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 самоохранительную 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 СОКРАЩЕНИЙ

- АБЭ – ацетобелый эпителий
- АКК – аномальная кольпоскопическая картина
- ВМС – внутриматочная спираль
- 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
- НКК – нормальная кольпоскопическая картина
- ОР – относительный риск
- ОШ – отношение шансов
- ПП – половые партнеры
- РШМ – рак шейки матки
- ASCUS – клетки плоского эпителия с атипией неясного значения
- AUC (area under ROC curve) — площадь, ограниченная ROC-кривой и осью доли ложноположительных результатов
- CIN – цервикальная интраэпителиальная неоплазия
- CIS – карцинома in situ
- HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesions) – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени
- k (Cohen's kappa) – коэффициент каппы Коэна
- LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesions) – 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

QVINTIP – устройство самостоятельного забора влагалищного содержимого для ВПЧ-теста

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 lesions) – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение

SP (specificity) – доля негативных результатов теста в группе здоровых пациентов (истинно отрицательных)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамовских, О. С. Иммунологические аспекты патологии шейки матки, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией: автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.03.09 / Абрамовских Ольга Сергеевна. – Челябинск, 2011. – 214 с.
2. Анализ заболеваемости раком шейки матки и инфицированность вирусом папилломы человека в некоторых районах Бурятии / Т. Н. Чимитдоржиева, Л. М. Жовтун, А. О. Занданов и др. // Вестник Бурятского госуниверситета. – 2011. – № 12. – С. 69-75.
3. Апгар, Б.С. Клиническая кольпоскопия. Практическое руководство / Б.С. Апгар, Г.Л. Броцман, М. Шпицер - М.:Практическая медицина, 2014. – 384 с.
4. Артымук, Н.В. Эффективность выявления вируса папилломы человека при помощи устройства для самостоятельного забора вагинального отделяемого / Н.В. Артымук, К.В. Марочко // Акушерство и гинекология. – 2016. – №3. – С. 85-91.
5. Ассоциации генитальных инфекций и вируса папилломы человека как конфаундинг-факторы цервикальной интраэпителиальной неоплазии / Т.Е. Белокриницкая, Н.И. Фролова, Д.А. Тарбаева и др. // Доктор Ру. – 2015. - № 2 (12). – С. 14-17.
6. Ашрафян, Л. А. Основные трудности скрининга рака шейки матки /Ашрафян Л. А. Оводенко Д. Л.// Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2018. - № 1. – С. 14-17.
7. Белокриницкая, Т.Е. Клинические протоколы по цервикальному скринингу и кольпоскопии / Т.Е. Белокриницкая, Е.П. Белозерцева. – Чита, 2013. – 28 с.
8. 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.

9. Васильев, А.Ю. Анализ данных лучевых методов исследования на основе принципов доказательной медицины / А.Ю. Васильев, А.Ю. Малый, Н.С. Серова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 32 с.
10. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки – новое в диагностике / В.Н. Прилепская, Н.М. Назарова, Г.М. Мзарелуа, и др. // Акушерство и гинекология. – 2015. - №9. – С. 20-27.
11. ВПЧ-инфекция: проспективное наблюдение элиминации и оценка факторов риска персистенции / О.В. Туранова, Т.Е. Белокрыницкая, Е.П. Белозерцева [и др.] // Доктор.Ру. Гинекология. – 2019. - №4 (159). – С.31-35.
12. Дикке, Г.Б. Превентивные стратегии в снижении заболеваемости раком шейки матки. «Полумеры» или новые подходы? / Г.Б. Дикке // Акушерство и гинекология. – 2016. – 8. – С. 16-23.
13. Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака. Клинические рекомендации / Л.В. Адамян, Н.В. Артымук, Л.А. Ашрафян, и др. – Москва, 2017. – 54 с.
14. Заболевания шейки матки и генитальные инфекции / под ред. В. Н. Прилепской. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. –384 с.
15. Заболевания шейки матки, ассоциированные с вирусом папилломы человека у женщин с аутоиммунными заболеваниями. Вакцинопрофилактика / В.Н. Прилепская, А.Н. Мгерян, Н.М. Назарова, и др. // Акушерство и гинекология. – 2016. - № 5. – С. 44-48.
16. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. - М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018. - 250 с.
17. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. - М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2019. - 236 с.

18. Каюкова, Е.В. Анализ эпидемиологических показателей онкогинекологических заболеваний в Забайкальском крае за период 2011-2015 гг. / Е.В. Каюкова, Т.В. Каюкова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2016. - №3. – С. 109-112.
19. Кисина, В.И. Инфекции, передаваемые половым путем. Протоколы ведения больных / В. И. Кисина. - М.:НЬЮДИАМЕД, 2014. – С. 264.
20. Клинико-экономическая эффективность методов диагностики при CIN / Л.А. Бадалова, С.И. Роговская, З.Л. Гончаревская и др. // Мать и дитя в Кузбассе. – 2011. - Спецвыпуск № 1. – С. 162-165
21. Клиническое значение молекулярных маркеров при инфекции / С.И. Роговская, Д.Ю. Трофимов, Е.Н. Коган, и др. // Акушерство и гинекология. – 2011. - №4. - С. 4-10
22. Комарова, Е.В. Клиническое значение тестирования на вирус папилломы человека в скрининге цервикальной интраэпителиальной неоплазии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01. / Комарова Евгения Владимировна. – М.: 2010. – С. 26.
23. Конфаундинг-факторы папилломавирусной инфекции и цервикальной дисплазии у молодых женщин / Т.Е. Белокриницкая, Н.И. Фролова, Д.А. Тарбаева, и др. // Доктор.Ру. – 2015. - №14 (115). – С. 7-12.
24. Марочко К.В. Оптимизация вторичной профилактики предрака и рака шейки матки : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Марочко Кристина Владимировна. – Кемерово, 2017. – С.25.
25. Минкина, Г. Н. Комбинированное тестирование в алгоритме цервикального скрининга / Г. Н. Минкина // StatusPraesens. – 2013. – № 4 (15). – С. 55-59.
26. Мотовилова, Т.М. Патология шейки матки на фоне папилломавирусной инфекции: реально ли справиться с рецидивами? Клинический опыт использования технологии абляции и инозина пранобекса в комплексном лечении пациенток

репродуктивного возраста/ Т.М. Мотовилова // Русский медицинский журнал. – 2015. - №1. – С. 20-24.

27. Назарова, Н.М. Цервикальные и анальные неоплазии, ассоциированные с вирусом папилломы человека: оценка программ вакцинопрофилактики / Н.М. Назарова, В.Н. Прилепская // Медицинский совет. – 2018. - №7 – С.12-17.

28. Неоплазии шейки матки: краткий курс для практикующего врача. Предраковые заболевания шейки матки: диагностика и врачебная тактика : информационный бюллетень / Т.Н. Бебнева, И.Д. Ипастова ; под ред. В.Е. Радзинского. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2016. — 20 с.

29. Новые возможности ранней диагностики и профилактики ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки / В.Н. Прилепская, Г.Р. Байрамова, Е.А. Коган и др. // Мед. совет. – 2015. – №XX. - С 72–77.

30. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий) // Приказ Министерства здравоохранения РФ №572н от 1 ноября 2012 года.

31. Об утверждении порядка проведения диспансеризации определённых групп взрослого населения: Приказ Министерства здравоохранения РФ №36н от 3 февраля 2015 года.

32. Оценка дискордантных результатов цитологического исследования цервикального эпителия, обработанного традиционным методом и методом жидкостной цитологии / И.Н. Кононова, Н.В. Башмакова, Э.И. Вайнберг и др. // Акушерство и гинекология. - 2020. - № S1. - С. 86-92.

33. Оценка инфицированности вирусом папилломы человека женщин Липецкой области с использованием диагностического теста самозабора материала / И.А. Аполихина, Л.К. Баширова, Л.И. Летникова и др. // Акушерство и гинекология. – 2018. - №11 – С.98-104.

34. Папилломавирусная инфекция уrogenитального тракта: эпидемиологические аспекты (обзор) / О.С. Абрамовских, В.Ф. Долгушина, Л.Ф.Телешева и др. // Гинекология. – 2016. - №18 (2). – С. 34–39.
35. Папилломавирусная инфекция: что нового? / Н.М.Подзолкова, С.И.Роговская, И.Е.Фадеев, и др // Гинекология. – 2011. - № 5. – С. 39-45.
36. Патогенетическое лечение неопластических процессов шейки матки: новые подходы / Т. Н. Бебнева, Е. Л. Муйжнек, С. И. Роговская, и др. // Доктор.Ру. – 2016. – № 3 (120). – С. 9–14.
37. Петри, А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сэбин. – Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2010. – 169 с.
38. «Подводные камни» цервикального скрининга / С.В. Фириченко, И.Б. Манухин, С.И. Роговская и др. // Доктор.Ру. - 2018. - № 2 (146). - С. 26–34.
39. Покуль, Л.В. Предикторы цервикальных неоплазий (обзор литературы) / Л.В. Покуль, Э.В. Матвеева // Доктор.РУ. – 2015. - специальный выпуск №2 (12). – С. 18-23.
40. Прилепская, В.Н. Особенности диагностики, клинической картины и лечения заболеваний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией / В.Н. Прилепская, Э.Р. Довлетханова // Гинекология. – 2013. - №5. - С. 7-12.
41. Прилепская, В.Н. Папилломавирусная инфекция и бактериальный вагиноз: есть ли взаимосвязь? / В.Н. Прилепская, Н.М. Назарова // Гинекология. – 2014. - № 16 (4). – С. 4–6.
42. Распространенность генотипов вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска среди пациентов крупной клинико-диагностической лаборатории / М.К. Иванов, В.В. Дзюбенко, С.А. Смирнова, и др. // Вектор-Бест. – 2016. - № 4. – С. 2-9.
43. Распространенность папилломавирусной инфекции в России / С.И. Роговская, И.В. Михеева, О.Ю. Импушена, и др. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. - 2012. - №1. – С. 25-33.

44. 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.
45. Результаты ВПЧ-генотипирования эпителия шейки матки и анальной области у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями/ Л.А.Суламанидзе, Н.М.Назарова, В.Н.Прилепская, и др. // *Гинекология*. – 2016. - №01. – С. 45-48.
46. 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.
47. Роговская, С.И. ВПЧ-инфекция: комбинированная терапия. Эффективные стратегии комбинированного лечения ВПЧ-ассоциированных генитальных заболеваний: информационный бюллетень / С.И. Роговская, А.В. Ледина, И.Д. Ипастова. - М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2017. — 16 с.
48. Роговская, С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки/ С.И. Роговская. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 192 с.
49. Роговская, С.И. Практическая кольпоскопия / С.И. Роговская. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 232с.
50. Роговская, С.И. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: рук. для практ. врачей / под ред. С. И. Роговской, Е. В. Липовой. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Издательство журнала StatusPraesens. – 2016. – 832 с.
51. 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.

52. Свердлова, Е. С. Вирусные заболевания шейки матки / Е. С. Свердлова, Т. В. Дианова, Н. В. Каменщикова // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – Т. 105, № 6. – С. 135-137.
53. Семенов, Д. М. Иммунологические изменения у женщин, инфицированных вирусом папилломы человека / Д. М. Семенов // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2016. – № 2. – С. 67-73.
54. Системная профилактика рака шейки матки в России: грядут большие перемены? / И.Е. Фадеев, С.И. Роговская, Т.Н. Полётова, и др. // Вестник СурГУ. Медицина.- 2018. - № 3. – С. 41-45.
55. Скрининг рака шейки матки – нерешенные проблемы / А.Д. Каприн, Е.Г. Новикова, О.И. Трушина и др. // Исследования и практика в медицине. -2015. - № 2(1). – С. 36-41.
56. Скрининг рака шейки матки: что нового в мировой практике?/ Г.Р. Байрамова, Л.З. Файзуллин, А.И. Королькова и др. // Акушерство и гинекология. - 2016. - №7. – С.17–21.
57. Современные возможности организованного скрининга рака шейки матки / И.А. Аполихина, Е.В. Филиппенкова, Е.Г. Додова и др. // Акушерство и гинекология. - 2016. - №9. - С. 12-18.
58. 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.
59. Соловьев, А.М. Лечение и профилактика прогрессирования заболеваний шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека / А.М. Соловьев, Д.В. Логвинова // Лечащий врач. – 2013. - № 3. – С. 37-43.
60. Сравнительные аспекты распространенности генотипов вируса папилломы человека у женского населения Томской области и республики Тыва / М.К. Мерзлякова, Е.Г. Никитина, В.А. Бычков, и др. // Сибирский Онкологический Журнал. -2012. - Приложение № 1. - С. 108-109.

61. Тактика ведения пациенток с заболеваниями шейки матки при персистирующей ВПЧ-инфекции: возможности комбинированного лечения / В.Е. Радзинский, И.М. Ордынец, Н.В. Буянова, и др. // Гинекология. —2014. — №6. — С. 12–15.
62. 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.
63. Унанян, А.Л. Вопросы патогенеза и терапии заболеваний шейки матки, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией / А.Л. Унанян, И.С. Сидорова, Ю.М. Коссович // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2012. - №6 (1). – С. 27-30.
64. Фролова, Н. И. Эпидемиология и структура заболеваний шейки матки у студенток ВУЗа / Н. И. Фролова, Т. Е. Белокриницкая, Н. Г. Геворгян // Доктор.Ру. – 2014. – № 1 (89). – С. 20-24.
65. Хронический цервицит, ассоциированный с папилломавирусной инфекцией: диагностика и тактика ведения пациенток / Г. Р. Байрамова, А. С. Амирханян, И. И. Баранов, и др. // Доктор.Ру. – 2017. - №3. – С. 66-72.
66. Хрянин, А.А. Папилломавирусная инфекция: современный взгляд на эпидемиологию, профилактику, лечение / А.А. Хрянин, О.В. Решетников // Гинекология. – 2013. - №5. – С. 16–20.
67. Червов, В.О. Информированность и онкологическая настороженность к раку органов репродуктивной системы у женщин Кемеровской области / В.О. Червов, Н.В.Артымук // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2016. - №1 (1). – С.64-68.
68. Шипулина, О. Ю. Эпидемиологические особенности и меры профилактики онкогинекологической патологии папилломавирусной этиологии :

автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.02.02 / Шипулина Ольга Юрьевна. – М., 2013. – С. 24.

69. A comparative analysis of conventional and SurePath liquid-based cervicovaginal cytology: A study of 140 cases / J. Sharma, P. Ch. Toi, N. Siddaraju, et al. // *J Cytol.* – 2016. – Vol. 33, N 2. – P. 80-84.

70. Acceptability of Cervical and Anal HPV Self-sampling in a Sample of Hispanic Women in Puerto Rico / A.P. Ortiz, N. Alejandro, C.M. Pérez, et al. // *P R Health Sci J.* – 2012. – Vol. 31, N 4. – P. 205–212.

71. Acceptability of self-collection sampling for HPV-DNA testing in low-resource settings: a mixed methods approach / P. Bansil, S. Wittet, J.L. Lim et al. // *BMC Public Health.* - 2014 . – N 14. – P. 596.

72. Accuracy and cost-effectiveness of cervical cancer screening by high-risk human papillomavirus DNA testing of self-collected vaginal samples / A. Balasubramanian, S.L. Kulasingam, A. Baer, et al. // *J. Lower Genit. Tract Dis.* – 2010. – Vol. 14, N 3. – P. 185-95.

73. Accuracy of dry vaginal self-sampling for detecting high-risk human papillomavirus infection in cervical cancer screening: a cross-sectional study / K. Haguenoer, B. Giraudeau, C. Gaudy-Graffin et al. // *Gynecol Oncol.* - 2014. – Vol. 134, N 2. – P. 302-308.

74. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis / M. Arbyn, F. Verdoordt, P.J.F Snijders, et al. *The Lancet Oncology.* 2014. – Vol. 15, N 2. – P. 172–183.

75. ACOG Practice bulletin №157: Cervical cancer screening and prevention // *Obstet. Gynecol.* — 2016. — Vol. 127, N 1. — e1–20.

76. Age and HPV type as risk factors for HPV persistence after loop excision in patients with high grade cervical lesions: an observational study / L. Pirtea, D. Grigoraş, P. Matusz, et al. // *BMC Surg.* – 2016. – Vol. 16, N 1. – P. 70.

77. Assessment of high-risk human papillomavirus infections using clinician- and self-collected cervical sampling methods in rural women from far western Nepal / D.C. Johnson, M.P. Bhatta, J.S. Smith et al. // *PLoS One*. -2014. – Vol., 9 N 6. - e101255.
78. Association of age and viral factors with high-risk HPV persistence: A retrospective follow-up study / Li W, Meng Y, Wang Y, et al. // *Gynecol Oncol*. – 2019. – Vol.154, N 2. – P. 345-353.
79. Attitudes and factors affecting acceptability of self-administered cervicovaginal sampling for human papillomavirus (HPV) genotyping as an alternative to Pap testing among multiethnic Malaysian women / M. Ma'som, N. Bhoo-Pathy, N.H. Nasir, et al. // *BMJ Open*. – 2016. – Vol. 6, N 8. - e011022.
80. Can human papillomavirus DNA testing of self-collected vaginal samples compare with physician-collected cervical samples and cytology for cervical cancer screening in developing countries? / N. Bhatla, L. Dar, A.R. Patro, et al. // *Cancer Epidemiol*. – 2009. – Vol. 33, N 6. – P. 446-450.
81. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 / J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. Dikshit, et al. // *Int J Cancer*. – 2015. – Vol. 136, N 5. – P. 359-386.
82. Cancer Screening Test Use - United States, 2015 / A. White, T. D. Thompson, M. C. White, et al. // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. – 2017. – Vol. 66, N 8. – P. 201-206.
83. CDC. Cervical cancer is preventable. - 2014. — URL: <http://www.cdc.gov/vitalsigns/cervical-cancer>.
84. Cervical Cancer Risk for 330,000 Women Undergoing Concurrent HPV Testing and Cervical Cytology in Routine Clinical Practice at a Large Managed Care Organization / H.A. Katki, W.K. Kinney, B. Fetterman, et al. // *Lancet Oncol*. – 2011. – Vol. 12, N 7. – P. 663-72.
85. Cervical Carcinogenesis and Immune Response Gene Polymorphisms : A Review / A. M. Mehta, M. Mooij, I. Branković, et al. // *J Immunol Res*. – 2017. – 8913860.

86. Cervicovaginal Self-Sampling Is a Reliable Method for Determination of Prevalence of Human Papillomavirus Genotypes in Women Aged 20 to 30 Years. / Y. Deléré, M. Schuster, E. Vartazarowa, et al. // *J Clin Microbiol.* - 2011. – Vol. 49, N 10. – P.3519–3522.
87. Clinical human papillomavirus detection forecasts cervical cancer risk in women over 18 years of follow-up. / P.E. Castle, A.G. Glass, B.B. Rush, et al. // *J Clin Oncol.* – 2012. – Vol. 30, N25,. – P 3044-3050.
88. Clinical implications of (epi)genetic changes in HPV-induced cervical precancerous lesions / R.D. Steenbergen, P. J. Snijders, D.A. Heideman, et.al. // *Nat. Rev. Cancer.* - 2014. - Vol. 14, N 6. - P. 395–405.
89. Comparison of cervical cancer screening results among 256,648 women in multiple clinical practices / A.J. Blatt, R. Kennedy, R.D. Luff, et al. // *Cancer Cytopathol.* - 2015. - Vol. 123, N 5. - P. 282-288.
90. Comparison of use of vaginal HPV self-sampling and offering flexible appointments as strategies to reach long-term non-attending women in organized cervical screening / L. Darlin, C. Borgfeldt, O. Forslund et al. // *J. Clin. Virol.* – 2013. – Vol. 58, N 1. - 155-60.
91. Comprehensive Cervical Cancer Control. A guide to essential practice Second edition. //World Health Organization. - 2014. – P. 408. [http:// www. who. int / iris/ handle / 10665/ 144785](http://www.who.int/iris/handle/10665/144785).
92. Comprehensive cervical cancer prevention and control: a healthier future for girls and women. / F.X. Bosch, T.R. Broker, D. Forman, et al. // World Health Organization. - 2013. – P.13.
93. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. / F.X. Bosch, T.R. Broker, D. Forman, et al. // *Vaccine.* – 2013. – Vol. 31, N 7. – P. 1-31.

94. Concordant testing results between various human papillomavirus assays in primary cervical cancer screening: systematic review / L. De Thurah, J. Bonde, J.U. Lam, et al. // *Clin Microbiol Infect* 2018. – Vol. 24, N. 1. – P. 29-36.
95. Crossley, B, Crossley J. A review of the use of human papilloma virus (HPV) in cervical screening / B. Crossley, J. Crossley // *Br J Biomed Sci.* – 2017. – Vol. 74, N. 3. – P. 105-9.
96. De Peralta, A.M. Factors affecting hispanic women's participation in screening for cervical cancer / A.M. De Peralta, B. Holaday, J.R. McDonell // *J Immigr Minor Health.* – 2015. - Vol. 17, N. 3. – P. 684–95.
97. Direct comparison of two vaginal self-sampling devices for the detection of human papillomavirus infections / M. Jentschke, K. Chen, M. Arbyn, et al. // *J Clin Virol.* – 2016. – N 82. – P. 46-50.
98. Effect of several negative rounds of human papillomavirus and cytology co-testing on safety against cervical cancer: an observational cohort study / P.E. Castle, W.K. Kinney, X. Xue, et al. // *Ann Intern Med.* – 2018. – Vol. 168, N 1. – P. 20-29.
99. Efficacy of self-sampling in promoting participation to cervical cancer screening also in subsequent round. / A. Del Mistro, H. Frayle, A. Ferro, et al. // *Prev Med Rep.* - 2016 Dec. – Vol. 23, N 5. – P. 166-168.
100. Enerly, E. Self-Sampling for Human Papillomavirus Testing among Non-Attendees Increases Attendance to the Norwegian Cervical Cancer Screening Programme. / E. Enerly, J. Bonde, K. Schee, et al.// *PLoS One.* – 2016. – Vol.11, №4. - e0151978.
101. Epidemiology and Early Detection of Cervical Cancer / P. Hillemanns, P. Soergel, H. Hertel, et al. // *Oncol Res Treat.* – 2016. – Vol. 39, N 9. – P. 501-506.
102. Evaluation of the Impact of Human Papillomavirus DNA Self-sampling on the Uptake of Cervical Cancer Screening / E.L. Y. Wong, K. S. Chan Paul, J.S.Y. Chor, et al. // *Cancer Nurs.* - 2016 . – Vol. 39, N 1. - E1–E11.
103. Excellent analytical and clinical performance of a dry self-sampling device for human papillomavirus detection in an urban Chinese referral population / K. Chen, Y.

Ouyang, P. Hillemanns, et al. // J Obstet Gynaecol Res. - 2016. –Vol. 42, N 12. – P. 1839-1845.

104. Factors associated with cervical cancer screening participation among immigrants of Russian, Somali and Kurdish origin: a population-based study in Finland / E. E. Idehen, T. Korhonen, A. Castaneda, et al. // BMC Womens Health. – 2017. – Vol. 17, N 1. – P. 19.

105. Factors associated with non-attendance, opportunistic attendance and reminded attendance to cervical screening in an organized screening program: a cross-sectional study of 12,058 Norwegian women / B.T. Hansen, S.S. Hukkelberg, T. Haldorsen, et al. // BMC Public Health. – 2011. – N 11. – P. 264.

106. Feasibility of self-sampling and human papillomavirus testing for cervical cancer screening in First Nation women from Northwest Ontario, Canada: a pilot study / I. Zehbe, H. Moeller, A. Severini, et al. // BMJ Open. – 2011. – Vol. 1, N 1. - e000030.

107. Field Evaluation of Xpert HPV Point-of-Care Test for Detection of Human Papillomavirus Infection by Use of Self-Collected Vaginal and Clinician-Collected Cervical Specimens./ P. Toliman, S.G. Badman, J. Gabuzzi, et al. // Journal of Clinical Microbiology. – 2016. – Vol. 54, N7. – P. 1734–1737.

108. Final Recommendation Statement: Cervical Cancer: Screening. U.S. Preventive Services Task Force. - 2018. -
URL:<https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/cervical-cancer-screening2>.

109. González-Losa, M.R. Prevalence and distribution of HPV 16, 18 and 58 in southeast Mexico / M.R. González-Losa, L. Conde-Ferraz: In Smith HB, editor. Handbook of human papillomavirus. Prevalence, detection and management. - New York, 2013. - P. 391–404.

110. Hernandez-Orallo, J. ROC curves for regression / J. Hernandez-Orallo // Pattern Recognition. — 2013. — Vol. 46, N 12. - C. 3395—3411.

111. HPV genotype distribution in Brazilian women with and without cervical lesions: correlation to cytological data./ T.R. Martins, C.M. de Oliveira, L.R. Rosa, et al. // *Virology*. – 2016. – Vol. 13. – P. 138.

112. HPV genotypes detected in cervical cancers from Alaska Native women, 1980-2007 / J.J. Kelly, E.R. Unger, E.F. Dunne et al. // *Int J Circumpolar Health*. – 2013. – N 72. - e23984281.

113. HPV testing compared with routine cytology in cervical screening: long-term follow-up of ARTISTIC RCT / C. Gilham, A. Sargent, H.C. Kitchener, et al. // *Health Technol Assess*. – 2019. – Vol. 23, N 28. – P. 1-44.

114. Human papillomavirus genotypes distribution in 175 invasive cervical cancer cases from Brazil / C.M. de Oliveira, J.H. Fregnani, J.P. Carvalho et al. // *BMC Cancer*. – 2013. – N 13. – P. 357.

115. Human papillomavirus infection: etiopathogenesis, molecular biology and clinical manifestations / M. Leto, G.F. Santos Júnior, A. M. Porro et al. // *An. Bras. Dermatol*. — 2011. —Vol. 86, N 2. — P. 306–317.

116. Human papillomavirus molecular biology and disease association. / J. Doorbar, N. Egawa, H. Griffin, et al. *Rev Med Virol*. – 2015. - Suppl 1. – P. 2–23.

117. Human papillomavirus prevalence and type-distribution, cervical cancer screening practices and current status of vaccination implementation in Russian Federation, the Western countries of the former Soviet Union, Caucasus region and Central Asia. / S.I Rogovskaya, I.P. Shabalova, I.V. Mikheeva, et al. // *Vaccine*. -2013 Dec 31. - Suppl 7. – P 46-58.

118. Human papillomavirus testing by self-sampling: assessment of accuracy in an unsupervised clinical setting / A. Szarewski, L. Cadman, S. Mallett, et al. // *J. Med. Screen*. – 2007. – Vol. 14, N 1. – P. 34-42.

119. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World / L. Bruni, L. Barrionuevo-

Rosas, G. Albero, et al. Summary Report, 17 June 2019.– P. 315. URL: <https://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>.

120. Immediate referral to colposcopy versus cytological surveillance for low-grade cervical cytological abnormalities in the absence of HPV test: A systematic review and a metaanalysis of the literature / M. Kyrgiou, I. Kalliala, A. Mitra et al. // *Int J Cancer* 2017. – Vol. 140, N 1. – P. 216-23.

121. Impact of HPV sample self-collection for underscreened women in the renewed Cervical Screening Program / M. Smith, J.B. Lew, K. Simms, et al. // *The Medical Journal of Australia*. – 2016. –Vol. 204, N 5. – e1941–7.

122. Interventions targeted at women to encourage the uptake of cervical screening / Everett T, Bryant A, Griffin MF, et al. // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2011. – N 5. - CD002834.

123. Knowledge about cervical cancer and barriers of screening program among women in Wufeng County, a high-incidence region of cervical cancer in China / Y. Jia, S. Li, R. Yang, et al. // *Plos One*. – 2013. – Vol. 8, N7. - e67005.

124. KoLiopouLos, G. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population / G. KoLiopouLos, V.N. Nyaga, N. Santesso // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2017. - N 8. - CD008587.pub2.

125. Low concordance of oral and genital HPV infection among male patients with sexually transmitted infections in Vietnam / H.H. Le, X. Bi, A. Ishizaki, et al. // *BMC Infect Dis*. - 2019 . – Vol. 19, N 1. – P. 578.

126. Marlow, L.A.V. Barriers to cervical cancer screening among ethnic minority women: a qualitative study. / L.A.V. Marlow, J. Waller, J. Wardle // *The Journal of Family Planning and Reproductive Health Care*. – 2015. – Vol. 41, N 4. – P. 248–254.

127. National assessment of HPV and Pap tests: Changes in cervical cancer screening, National Health Interview Survey. / M. Watson, V. Benard, J. King, et al. // *Preventive Medicine*. – 2017. – N 100. – P. 243–247.

128. Natural History of Progression of HPV Infection to Cervical Lesion or Clearance: Analysis of the Control Arm of the Large, Randomised PATRICIA Study / U. Jaisamrarn, X. Castellsagué, S. M. Garland, et al. // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, N 12. – e79260.
129. New Strategies for HPV-based Cervical Screening / A. Lorincz, A. Castanon, A. Wey Wey Lim, et al. // P. Womens Health (Lond Engl). – 2013. – Vol.9, N 5. – P.10.
130. Offering Self-Sampling to Non-Attendees of Organized Primary HPV Screening: When Do Harms Outweigh the Benefits? / K. Rozemeijer, I.M.C.M. de Kok, S.K. Naber, et al. // Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. – 2015. – Vol. 24, N 5. – P. 773–782.
131. Oh, H. Y. Association of Combined Tobacco Smoking and Oral Contraceptive Use With Cervical Intraepithelial Neoplasia 2 or 3 in Korean Women / H. Y. Oh, M. K. Kim, S. Seo // J Epidemiol. – 2016. – Vol. 26, N 1. – P. 22-29.
132. Overcoming barriers in HPV vaccination and screening programs. / A.Vorstere, M. Arbyn, M. Baay, et al. // Papillomavirus Research. – 2017. – N 4. – P. 45–53.
133. Panigoro, R. HPV genotyping linear assay test comparison in cervical cancer patients: implications for HPV prevalence and molecular epidemiology in a limited-resource area in Bandung, Indonesia. / R. Panigoro, H. Susanto, S.S. Novel, et al. //Asian Pac J Cancer Prev. – 2013. – Vol. 14, N10. – P. 5843–5847.
134. Physical state and viral load as predictive biomarkers for persistence and progression of HPV16-positive cervical lesions: results from a population based long-term prospective cohort study / A. Manawapat, F. Stubenrauch, R. Russ, et al. // Am J Cancer Res. – 2012. – Vol. 2, N 2. – P.192–203.
135. Pooled analysis of a self-sampling HPV DNA test as a cervical cancer primary screening method / F.H. Zhao, A.K. Lewkowitz, F. Chen, et al. // J. Natl. Cancer Inst. – 2012. – Vol. 104, N 3. – P. 178-88.

136. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection in asymptomatic women in Liaoning province / H. Xue, X. Lin, T. Li et al. / *J Med Virol.* - 2015. – Vol. 87, N 7. – P. 1248-53.
137. Prevalence and risk factors for cervical HPV infection and abnormalities in young adult women at enrolment in the multinational PATRICIA trial / R. E. Bahmanyar, J. Paavonen, P. Naud, et al. // *Gynecol Oncol.* – 2012. – Vol. 127, N 3. – P. 440-450.
138. Prevalence and seroprevalence of high-risk human papillomavirus infection / M.A. Kim, J.K. Oh, D.B. Chay et al. // *Obstet Gynecol.* – 2010. – Vol. 116, N 4. – P. 932–940.
139. Prevalence, Genotype Distribution and Risk Factors for Cervical Human Papillomavirus Infection in the Grand Tunis Region, Tunisia / M. Ardhaoui, E. Ennaifer, H. Letaief, et al. // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, N 6. – e0157432.
140. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. / T.C. Wright, M.H. Stoler, C.M. Behrens, et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2015. – Vol. 136, N 2. – P. 189-97.
141. Primary Screening for Cervical Cancer Based on High-Risk Human Papillomavirus (HPV) Detection and HPV 16 and HPV 18 Genotyping, in Comparison to Cytology / T. Agorastos, K. Chatzistamatiou, T. Katsamagkas, et al. // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, N 3. - e0119755.
142. Prognostic value of human papillomavirus types 16 and 18 DNA physical status in cervical intraepithelial neoplasia / G. Oliveira, C. Delgado, N. Verdasca, et al. // *Clin Microbiol Infect.* – 2013. – Vol.19, N 10. - E447–E450.
143. Reaching women who do not participate in the regular cervical cancer screening programme by offering self-sampling kits: a systematic review and meta-analysis of randomised trials / Verdoodt F., Jentschke M., Hillemanns P., et al. // *Eur. J. Cancer.* – 2015. – Vol. 51, N 16. – P. 2375-2385.

144. Risk factors for and prevention of human papillomaviruses (HPV), genital warts and cervical cancer / C. Chelimo, T. A. Wouldes, L. D. Cameron, et al. // *J Infect.* – 2013. – N 66. – P. 207-217.

145. Rositch, A. F. Growing evidence that HPV infection is associated with an increase in HIV acquisition: exploring the issue of HPV vaccination / A. F. Rositch, P. E. Gravitt, J. S. Smith // *Sex Transm Infect.* – 2013. – Vol. 89, N 5. – P. 357.

146. Screening for cervical cancer: A decision analysis for the U.S.: AHRQ Publication №11–05157-EF-1 / S. L. Kulasingam, L. Havrilesky, R. Ghebre et al. // Rockville (MD): Agency for healthcare research and quality. - 2011. — URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92546/pdf/Bookshelf_NBK92546.pdf.

147. Secondary Prevention of Cervical Cancer: ASCO Resource-Stratified Clinical Practice Guideline / J. Jeronimo, P.E. Castle, S. Temin et al // *J Glob Oncol.* - 2016. – Vol. 3, N 5. – P. 635-657.

148. Self-sample HPV tests as an intervention for nonattenders of cervical cancer screening in Finland: a randomized trial. *Cancer epidemiology , biomarkers and prevention: a publication of the American for cancer research, cosponsored by the American Society of Preventive* / A. Virtanen, P. Nieminen, T. Luostarinen, et al. // *Oncology.* – 2011. – Vol. 20, N 9. –P. 1960-1969.

149. Self-Sampling for HPV Testing: Increased Cervical Cancer Screening Participation and Incorporation in International Screening Programs. / Gupta S, Palmer C, Bik EM, et al. // *Front Public Health.* - 2018. – Vol. 9, N 6. - P. 77.

150. Self-sampling HPV test in women not undergoing Pap smear for more than 5 years and factors associated with under-screening in Taiwan / Chou H.H., Huang H.J., Cheng H.H., Chang C.J., Yang L.Y., Huang C.C. et al. // *J Formos Med Assoc.* – 2016. – Vol. 115, N. 12. – P. 1089-1096.

151. Self-sampling to improve cervical cancer screening coverage in Switzerland: a randomised controlled trial / M. Viviano, R. Catarino, E. Jeannot, et al. // *British Journal of Cancer*. – 2017. – Vol. 116, N 11. – P. 1382–1388.
152. Sexual behavior and factors associated with young age at first intercourse and HPV vaccine uptake among young women in Germany: implications for HPV vaccination policies / C. Renschmidt, M. Fesenfeld, A. M. Kaufmann, et al. // *BMC Public Health*. – 2014. – Vol. 14. – P. 1248.
153. Shaniqua, L. Update on prevention and screening of cervical cancer. / L. Shaniqua, M.F. Jeanne // *World J Clin Oncol*. - 2014 Oct 10. – Vol. 5, N 4. – P. 744–752.
154. Significance of HPV 16 and 18 viral load quantitation in women referred for colposcopy / X. Carcopino, M. Henry, J. Mancini, et al. // *J. Med. Virol.* - 2012. - Vol. 84, N 2. - P. 306–313.
155. Silva, J. Acceptability of self-sampling in Portuguese women: the good, the bad or the ugly? / J. Silva, F. Cerqueira, R. Medeiros // *Sex. Health*. – 2017. – P. 298-300.
156. Sim, J. The kappa statistic in reliability studies: use, interpretation, and sample size requirements / J. Sim, C.C. Wright // *Phys Ther*. – 2005. - Vol. 8, N 3. – P. 257-68.
157. Status of Human Papillomavirus Infection in the Ethnic Population in Yunnan Province, China / Z. Baloch, L. Yue, T. Yuan, et al. // *BioMed Res Int*. – 2015. – Vol. 2015. – 314815.
158. Study protocol of the CHOICE trial: a three-armed, randomized, controlled trial of home-based HPV self-sampling for non-participants in an organized cervical cancer screening program / M. Tranberg, B.H. Bech, J. Blaakær, et al. // *BMC Cancer*. – 2016. – Vol. 16, N. 1. – P. 835.
159. Systematic reviews and metaanalyses of the accuracy of HPV tests, visual inspection with acetic acid, cytology, and colposcopy / R. A. Mustafa, N. Santesso, R. Khatib, et al. // *Int J Gynaecol Obstet*. – 2016. – Vol. 132, N 3. – P. 259-265.
160. Tao, L. Prevalence and risk factors for cervical neoplasia / L. Tao, L. Han // *BMC Public Health*. – 2014. - N 14. – P. 1185.

161. The acceptability of self-sampled screening for HPV DNA: a systematic review and meta-analysis / E.J. Nelson, B.R. Maynard, T. Loux, et al. // *Sexually Transmitted Infections*. – 2017. – Vol. 93, N 1. – P. 56–61.

162. The HPV Self-sampling Italian Working Group. Self-sampling to increase participation in cervical cancer screening: an RCT comparing home mailing, distribution in pharmacies, and recall letter / P. Giorgi Rossi, C. Fortunato, P. Barbarino, et al. // *Br J Cancer*. – 2015. – Vol. 112, N 4. – P. 667-675.

163. The HPV16 genome is stable in women who progress to in situ or invasive cervical cancer: a prospective population-based study / L.S. Arroyo-Mühr, C. Lagheden, E. Hultin, et al. // *Cancer Res*. – 2019. - pii: canres.3933.2018.

164. The Prevalence of Cervical Human Papillomavirus Infection and the Most At-risk Genotypes Among Iranian Healthy Women: A Systematic Review and Meta-analysis / M. Malary, M. Moosazadeh, Z. Hamzehgardeshi, et al. // *Int J Prev Med*. – 2016. – Vol. 7. – P. 70.

165. The Prevalence of High-Risk HPV Types and Factors Determining Infection in Female Colombian Adolescents / L. Del Río-Ospina, S. C. Soto-De León, M. Camargo, et al. // *PLoS ONE*. – 2016. – Vol. 11, N 11. – e0166502.

166. The prevalence of human papillomavirus and its impact on cervical dysplasia in Northern Canada / Y. Jiang, P. Brassard, A. Severini, et al. // *Infect Agents Cancer*. – 2013. – Vol. 8, N 1. – P. 25.

167. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? / A. Mitra, D.A. MacIntyre, J.R. Marchesi, et al. // *Microbiome*. – 2016. – 4. – P. 58.

168. Therapy of Human Papillomavirus-Related Disease / P.L. Stern, S.H. van der Burg, I.N. Hampson et al. // *Vaccine*. - 2012 November 20. – Vol. 30, N 5. – P. 71–82.

169. Type-specific HPV prevalence in invasive cervical cancer in the UK prior to national HPV immunisation programme: baseline for monitoring the effects of

immunization / D. Mesher, K. Cuschieri, S. Hibbitts, et al. // J Clin Pathol. – 2015. – Vol. 68, N 2. – P. 135-140.

170. Type-Specific Identification of Genital Human Papillomavirus Infection in Women with Cytological Abnormality / H. Vargas, J. P. Sánchez, M. L. Guerrero, et al. // Acta Cytologica. – 2016. – Vol. 60. - N 3. – P. 211-216.

171. Vaginal self-sampling for human papillomavirus infection as a primary cervical cancer screening tool in a naitian population / J.C. Boggan, D.K. Walmer, G. Henderson, et al. // Sex. Transm. Dis. – 2015. – Vol. 42, N 11. – P. 655-659.

172. WHO guidance note: comprehensive cervical cancer prevention and control: a healthier future for girls and women // World Health Organization. - 2013. – P. 13.

173. Women's experience with home-based self-sampling for human papillomavirus testing / F. Sultana, R. Mullins, D.R. English, et al. // BMC Cancer. – 2015. – N 15. – P. 849.