

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

**Марочко Кристина Владимировна**

**ОПТИМИЗАЦИЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПРЕДРАКА И РАКА  
ШЕЙКИ МАТКИ**

14.01.01- Акушерство и гинекология

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Артымук Наталья Владимировна

Кемерово - 2017

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>4</b>
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>11</b>
1.1. Роль ВПЧ в формировании CIN и рака шейки матки.....	11
1.2. Распространенность различных подтипов ВПЧ, его географические, этнические особенности.....	15
1.3. Представление о современных подходах к скринингу рака шейки матки.....	20
1.3.1. Прогностическая ценность различных методов диагностики CIN и рака шейки матки.....	22
1.3.2. Роль системы самозабора материала для ВПЧ-тестирования в расширении возможностей скрининга рака шейки матки.....	25
1.4. Факторы риска инфицирования ВПЧ, развития CIN и рака шейки матки.....	27
1.5. Применение интерферона альфа-2b в терапии ВПЧ.....	32
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....</b>	<b>35</b>
2.1. Дизайн и материалы исследования.....	35
2.2. Методы исследования.....	45
2.3. Статистическая обработка данных.....	54
<b>ГЛАВА 3. ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ И ФАКТОРЫ РИСКА ИНФИЦИРОВАНИЯ ВПЧ ВЫСОКОГО ОНКОГЕННОГО РИСКА У ЖЕНЩИН, НАХОДЯЩИХСЯ В МЕСТАХ ЛИШЕНИЯ СВОБОДЫ, И ПАЦИЕНТОК АМБУЛАТОРНОГО ПРИЕМА.....</b>	<b>59</b>
3.1. Частота встречаемости и особенности ВПЧ высокого канцерогенного риска у женщин, находящихся в местах лишения свободы, и пациенток амбулаторного приема.....	59
3.2. Особенности ВПЧ инфекции у женщин, инфицированных ВИЧ.....	66
3.3. Факторы риска ВПЧ инфицирования.....	70

<b>ГЛАВА 4. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО МЕТОДА, КОЛЬПОСКОПИИ И ВПЧ-ТЕСТИРОВАНИЯ В ВЫЯВЛЕНИИ LSIL, HSIL И РАКА ШЕЙКИ МАТКИ.....</b>	<b>82</b>
4.1. Частота встречаемости LSIL, HSIL и рака шейки матки у пациенток амбулаторного приема и женщин высокого социального риска.....	82
4.2. Прогностическая ценность цитологического метода, кольпоскопии и ВПЧ-тестирования в выявлении LSIL, HSIL и рака шейки матки .....	92
4.3. Сравнительная оценка прогностической ценности определения ВПЧ-ВР с помощью системы самозабора и ВПЧ-теста материала, взятого исследователем.....	100
<b>ГЛАВА 5. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ВПЧ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИНТЕРФЕРОНА АЛЬФА-2В.....</b>	<b>105</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>112</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>120</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>122</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	<b>123</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>124</b>

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность проблемы.** Несмотря на разработку и внедрение профилактических мероприятий, рак шейки матки (РШМ) занимает лидирующие позиции по заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований среди женского населения во всем мире [184]. В России за период 2005-2015 гг. доля больных РШМ, выявленных активно, увеличилась только на 10 % (средний показатель по России - 37,4%) [65]. Скрининг в России остается оппортунистическим, и в нем участвуют не более 30% женщин [15;79]. В рамках программы правительства РФ «Репродуктивное здоровье» одним из приоритетных направлений названа разработка эффективной программы скрининга РШМ [33].

Применение организованного цитологического скрининга позволило снизить заболеваемость и смертность от РШМ во многих развитых странах [8]. Однако из-за большого количества неадекватных результатов данный метод обладает низкой чувствительностью (23,5 - 76%) [212]. Установлено, что каждому четвертому случаю РШМ предшествовал нормальный цитологический результат [63]. Применение технологии жидкостного цитологического исследования позволяет снизить количество неадекватных результатов, но чувствительность данного метода сопоставима с традиционной цитологией [88;128].

Установлено, что РШМ почти в 100% случаев ассоциирован с ВПЧ высокого онкогенного риска, а наиболее канцерогенными признаны 16 и 18 генотипы [43;157;194]. Выявление ДНК ВПЧ-ВР обладает большей чувствительностью, но меньшей специфичностью по сравнению с другими скрининговыми тестами, и в некоторых странах используется в качестве основного теста либо в сочетании с цитологическим методом [122;125]. Для увеличения охвата женского населения предлагается распространение и применение комплектов для самостоятельного взятия материала на ВПЧ тестирование, чувствительность при этом сопоставима с взятием материала врачом, а процент участия повышается в несколько раз [53;237].

Учитывая первостепенную роль ВПЧ в развитии РШМ, многие исследователи посвящают свои работы изучению причин элиминации/персистенции вируса, поскольку персистенция ВПЧ-ВР более 2 лет может привести к развитию CIN и РШМ [93;157]. Дальнейшее течение инфекции во многом зависит от выраженности иммунного ответа в момент проникновения вируса [35]. В настоящее время отсутствует препарат, действующий целенаправленно против ВПЧ, но использование модулирующей иммунной терапии может снизить вирусную нагрузку и увеличить частоту элиминации ВПЧ-ВР [28;57].

Таким образом, установлено, что скрининг, основанный на выявлении ВПЧ-ВР, обладает большей чувствительностью, однако остается недостаточно изученной эффективностью такого подхода у российских женщин, особенно у лиц высокого социального риска. Недостаточно данных об особенностях ВПЧ инфекции у женщин, инфицированных ВИЧ. В России не проводились исследования по возможности альтернативного скрининга с применением системы самозабора материала для ВПЧ тестирования у женщин высокого социального риска. Незначительное количество работ проведено в отношении выявления соответствующих режимов и доз интерферона альфа-2b для профилактики прогрессирования ВПЧ-инфекции.

**Цель исследования** - оптимизировать систему скрининга и профилактики предрака и рака шейки матки путем внедрения системы самотестирования на ВПЧ высокого канцерогенного риска и применения интерферона альфа-2b.

**Задачи исследования:**

1. Изучить частоту встречаемости инфицирования ВПЧ высокого онкогенного риска, LSIL и HSIL у пациенток амбулаторного приёма и у женщин, находящихся в местах лишения свободы, и установить факторы риска ВПЧ инфицирования.
2. Установить особенности ВПЧ инфекции у женщин, инфицированных ВИЧ.

3. Определить прогностическую ценность рутинного цитологического метода, жидкостной цитологии, расширенной кольпоскопии и ВПЧ-тестирования в выявлении LSIL, HSIL и рака шейки матки у женщин амбулаторного приёма и женщин высокого социального риска.

4. Сравнить результаты ВПЧ-тестирования материала, взятого исследователем и устройством для самостоятельного забора.

5. Оценить эффективность препарата интерферона альфа-2b в снижении вирусной нагрузки у ВПЧ-инфицированных женщин репродуктивного возраста.

### **Научная новизна**

Впервые была изучена частота встречаемости различных генотипов ВПЧ-ВР в Кемеровской области у женщин, находящихся в местах лишения свободы, в сравнении с пациентками амбулаторного приёма. Установлено, что заключенные женщины чаще инфицированы ВПЧ-ВР, у них чаще встречаются 16, 33 и 52-й генотипы и сочетанная инфекция.

Впервые показано, что более половины ВИЧ-инфицированных женщин, находящихся в местах лишения свободы, инфицированы ВПЧ. У этого контингента женщин достоверно чаще выявляется 39 генотип и сочетание 4-х и более генотипов ВПЧ-ВР, наиболее значимым фактором риска ВПЧ является длительность ВИЧ-инфекции, а адекватное проведение АРВТ статистически значимо снижает риск инфицирования ВПЧ.

Впервые у различных контингентов женщин определена прогностическая ценность различных методов исследования: ВПЧ-тестирования, цитологического метода, жидкостной цитологии и кольпоскопии в выявлении LSIL и HSIL. Установлено, что комбинация выявления ДНК ВПЧ-ВР с другими методами не повышает чувствительность изолированного применения ВПЧ-теста.

Впервые в Российской Федерации проведен сравнительный анализ двух методик забора материала для ВПЧ-тестирования: с помощью устройства для самостоятельного забора материала - Qvintip и взятия материала врачом урогенитальным зондом. Установлено, что оба метода имеют сопоставимую

прогностическую ценность у пациенток амбулаторного приёма, а у заключенных женщин - значительную долю разногласий.

Впервые в рандомизированном открытом исследовании проведена оценка краткосрочной эффективности ректального применения препарата интерферона - альфа-2b в дозе 2 млн. МЕ в сутки в снижении вирусной нагрузки у ВПЧ-инфицированных женщин репродуктивного возраста.

### **Практическая значимость**

В результате проведенного исследования установлена высокая частота встречаемости ВПЧ-ВР как среди женщин амбулаторного приёма (26,0%), так и среди женщин, находящихся в местах лишения свободы (36,7%). Установлено, что факторами риска инфицирования ВПЧ-ВР являются: низкий уровень образования (OR=1,62), курение (OR=1,89), семейное положение - не замужем (OR=2,13), отсутствие беременностей в анамнезе (OR=2,15), возраст  $\leq 29$  лет (OR=2,3), олигоменорея (OR=2,43), высокий промискуитет (OR=2,53), хламидиоз (OR=2,40) и трихомониаз в анамнезе (OR=2,91), наркотическая зависимость (OR=2,73), начало половой жизни  $\leq 16$  лет (OR=2,93), спринцевание (OR=2,93), ВИЧ инфекция (OR=4,23). Фактором устойчивости инфицирования ВПЧ является прекращение курения (OR=0,49).

Показано, что ВИЧ-инфицированные женщины достоверно чаще инфицированы 39 генотипом ВПЧ, а также имеют сочетание 4-х и более генотипов. Применение препаратов АРВТ способствует снижению риска инфицирования ВПЧ-ВР (OR=0,13).

В целом выявлена сходная прогностическая ценность ВПЧ-тестирования при самозаборе и взятии материала врачом. Коэффициент согласованности между обоими методами забора материала для ВПЧ-тестирования составляет 0,93 в группе женщин амбулаторного приёма (почти идеальное соглашение) и 0,70 в группе женщин, находящихся в местах лишения свободы (существенное соглашение). Обнаружено, что более 2/3 зафиксированных разногласий выявлено у заключенных женщин.

Показано, что все методы обладают низкой чувствительностью в выявлении LSIL: цитологические методы - 21%, ВПЧ-тестирование и кольпоскопия - 57,9%. В выявлении HSIL наибольшая чувствительность установлена для ВПЧ-тестирования как при заборе материала врачом (91,3%), так и при самостоятельном взятии устройством Qvintip (87,0%), наименьшая - у цитологических методов: рутинная цитология - 43,5%, жидкостная цитология - 34,8%. Наиболее специфичным (100%) является метод жидкостной цитологии. Оптимальную чувствительность имеет только изолированное применение ВПЧ-теста, а сочетание с другими методами позволяет повысить специфичность.

В рандомизированном открытом плацебо-неконтролируемом исследовании доказано, что ректальное применение препарата интерферона альфа-2b в дозе 2 млн МЕ в сутки в течение 10 дней у ВПЧ-инфицированных женщин репродуктивного возраста через 1 месяц после завершения лечения, способствует снижению вирусной нагрузки от значимого ( $Me=3,6$  Lg) до малозначимого количества ( $Me=2,6$  Lg). Количественная концентрация ВПЧ снизилась на 45,5% у женщин, применявших препарат, и на 18,3% - у женщин без лечения ( $p=0,013$ ).

### **Внедрение результатов в практику**

На основании проведенного исследования разработаны методические рекомендации «Современные подходы к скринингу рака шейки матки», которые утверждены ДОЗН Кемеровской области и внедрены в работу женских консультаций (акт внедрения от 4 мая 2017 года) и в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России (акт внедрения от 4 мая 2017 года).

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Частота встречаемости ВПЧ-ВР среди женщин, находящихся в местах лишения свободы, выше, чем у женщин амбулаторного приёма, и составляет 36,7% и 26% соответственно. В 1/3 случаев в обеих группах ВПЧ выявляется в возрастной подгруппе 25-39 лет, чаще регистрируются генотипы из А7 и А9 филогенетических групп. Женщины, находящиеся в местах лишения свободы, чаще инфицированы несколькими генотипами ВПЧ-ВР, среди которых

преобладают 16, 33 и 52 генотипы. ВИЧ-инфицированные женщины в половине случаев инфицированы ВПЧ, чаще имеют 39 генотип и сочетание 4-х и более генотипов, а продолжительность ВИЧ инфекции и проведение АРВТ влияют на частоту инфицирования ВПЧ.

2. Результаты ВПЧ-тестирования материала, взятого врачом, и материала, забранного самостоятельно при помощи устройства Qvintip, сопоставимы у женщин амбулаторного приёма. Применение данного метода у заключенных женщин является неподходящим, так как 82,6% разногласий было зафиксировано в данной группе. Все изученные методы исследования обладают низкой чувствительностью в выявлении LSIL (традиционная и жидкостная цитология - 21%, расширенная кольпоскопия и ВПЧ-тест - 57,9%), 100% специфичность установлена для метода жидкостной цитологии. В выявлении HSIL и рака шейки матки наибольшей чувствительностью обладает ВПЧ-тестирование (при заборе материала врачом - 91,3%, при самостоятельном взятии - 87%), а специфичностью - жидкостное цитологическое исследование (100%). При сочетании ВПЧ-теста с жидкостной цитологией специфичность достигает 100%.

3. Применение препарата интерферона альфа-2b в форме ректальных суппозиторий в дозе 2.000.000 МЕ в сутки течение 10 дней способствует через месяц после окончания лечения более значимому снижению вирусной нагрузки ВПЧ-ВР у женщин репродуктивного возраста.

**Апробация диссертационного материала.** Основные положения работы были доложены на III Междисциплинарном форуме с международным участием «Шейка матки и вульвовагинальные болезни» (Россия, Новосибирск, 2015), XX Региональной научно-практической конференции с международным участием «Беременность – окно в будущую жизнь» (Россия, Кемерово, 2016), XIV Congress ESC «Contraception from molecular biology to social science and politics» (Basel, Switherland, 2016), IV Междисциплинарном форуме с международным участием «Шейка матки и вульвовагинальные болезни. Эстетическая гинекология» (Россия, Москва, 2016), XXIV World Congress COGI «All about women's health» (Amsterdam, The Netherlands, 2016), XI Международном конгрессе по

репродуктивной медицине (Россия, Москва, 2016), XVII World Congress of the Academy of Human Reproduction (Rome, Italy, 2017), XXI Международной научно - практической конференции «Перинатология в Сибири: достижения и проблемы» (Россия, Кемерово, 2017), Российской конференции молодых ученых «Мультидисциплинарный подход к репродуктивному здоровью женщин. Возрастные аспекты» (Россия, Москва, 2017). Аprobация диссертации состоялась на межкафедральном совещании кафедр акушерства и гинекологии №1, №2 ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России (Кемерово, 2017).

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 154 листах машинописного текста и состоит из 5 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 34 рисунками и 56 таблицами. Библиографический список состоит из 275 источников (81 отечественного и 194 зарубежных).

### **Публикации по теме диссертации**

По материалам выполненных исследований опубликовано 10 печатных работ, из них 4 - в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации, и 1 методические рекомендации, утвержденные ДОЗН Кемеровской области (акт внедрения от 4 мая 2017г.).

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Роль ВПЧ в формировании CIN и рака шейки матки

Вирус папилломы человека (ВПЧ) является мелким безоболочечным (8000 пар оснований) ДНК-вирусом с кольцевой двухцепочечной ДНК, проявляет тропность к эпителиальным клеткам в коже и слизистых оболочках [120;121;158]. ДНК ВПЧ представлено двумя группами генов: «поздними» - L1 и L2, которые кодируют основной и дополнительный структурные белки вириона, и «ранние» - E1, E2, E4, E5, E6, E7, кодирующие неструктурные белки. E1 инициирует репликацию ДНК ВПЧ, E2 регулирует транскрипцию, E4 - белок, разрушающий цитокератины, E5 - мембранотрансформирующий белок, который взаимодействует с рецепторами фактора роста, E6 и E7 – белки, ответственные за онкогенные свойства ВПЧ [73;148;268;274].

К настоящему времени охарактеризовано около 200 различных генотипов ВПЧ, среди них можно выделить:

а) кожные типы, ассоциированные с образованием доброкачественных бородавок;

б) мукозальные типы, поражающие слизистую оболочку, связанные с развитием доброкачественных папиллом, интраэпителиальных неопластических поражений, инвазивного аногенитального рака, а также поражений дыхательных путей (придаточных пазух, гортани, трахеи, бронхов) и верхних отделов пищеварительного тракта (полости рта, ротоглотки и пищевода) [149;168;200].

Всего существует пять эволюционных групп папилломавирусов с различной эпителиальной тропностью:  $\alpha, \beta, \gamma$ , а также редкие  $\mu$  и  $\nu$  филогенетические группы [78]. Именно папилломовирусы семейства  $\alpha$  связывают с развитием онкологических заболеваний [261]. Способность вируса приводить к неопластическим изменениям шейки матки связана с генами, обладающими онкогенным потенциалом (E6 и E7). Инфицирование вирусом происходит через микротравмы многослойного плоского эпителия. ВПЧ инфицирует клетки базального слоя эпителия, где происходит репликация ДНК вируса (вирусные частицы в клетках других слоев только персистируют). Репликация и синтез

капсидных белков, в свою очередь, приводят к клеточной атипии. При нахождении вирусного генома в эписомальной форме развиваются доброкачественные процессы, а после интеграции в клеточный геном происходит малигнизация инфицированных клеток [148;268].

Генитальные типы ВПЧ, инфицирующие слизистую оболочку половых органов, подразделяются на группы высокого и низкого риска. Данная классификация основана на установленных эпидемиологических доказательствах - способности вызывать доброкачественные, предраковые и раковые поражения половых органов. К ВПЧ-ВР относят генотипы: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 и 59, в то время как ВПЧ низкого риска включают в себя такие генотипы, как 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 и 81 [178;229;261]. Количество научных данных о канцерогенном потенциале каждого из типов ВПЧ постоянно возрастает. Агентством IARC (International Agency for Research on Cancer), на основании канцерогенности, каждый изученный генотип ВПЧ был отнесен к различным категориям. Категория 1 и 2А типов ВПЧ классифицируются, соответственно, как канцерогенные и возможно канцерогенные типы. Несмотря на ограниченные эпидемиологические данные, классификация категории 2Б предлагается для типов, которые вероятно канцерогенны, что исследователи связывают с их тесной филогенетической связью с установленными онкогенными типами ВПЧ. Типы, тесно связанные эволюционно, например, ВПЧ16 и ВПЧ31, могут проявлять различные степени риска развития рака, который, как считается, связан с различными функциями белков и экспрессией генов. Обобщенные данные представлены в таблице 1 [89;131;138;261].

Таблица 1 - Связь различных генотипов ВПЧ с развитием РШМ

Альфа ВПЧ	Тип ВПЧ	Инвазивный рак шейки матки (риск)	IARC категория	Плоскоклеточный рак	Аденокарцинома
α5	26	0,37	2В	0,22	
	<b>51</b>	1,25	1	0,75	0,54
	69	0,08	2В		
	82	0,07	2В	0,26	
α6	30	0,37	2В		
	53	0,26	2В	0,04	
	<b>56</b>	0,84	1	1,09	

	66	0,08	2B	0,19	
$\alpha 7$	<b>18</b>	10,28	1	11,27	37,3
	<b>39</b>	1,67	1	0,82	0,54
	<b>45</b>	5,68	1	5,21	5,95
	<b>59</b>	1,08	1	1,05	2,16
	68	1,04	2A	0,37	
	70	0,11	2B		
	85		2B		
$\alpha 9$	<b>16</b>	61,35	1	54,38	
	<b>31</b>	3,35	1	3,82	0,54
	<b>33</b>	3,83	1	2,06	
	<b>35</b>	1,94	1	1,27	
	<b>52</b>	2,71	1	2,25	
	<b>58</b>	2,22	1	1,72	
	67	0,31	2B		

Типы ВПЧ, относящиеся к 3 категории, не считаются канцерогенными. Многие генотипы еще не были классифицированы из-за недостаточных данных. Среди всех ВПЧ-ВР генотипы 16 и 18 являются наиболее распространенными [153]. После инфицирования ВПЧ 16 риск развития РШМ увеличивается в 400 раз, после инфицирования ВПЧ18 - в 250 раз по сравнению с неинфицированными женщинами [171]. Установлено, что ВПЧ 16 типа чаще всего ассоциируется с развитием плоскоклеточного рака, тогда как ВПЧ 18 типа - с развитием аденокарциномы шейки матки [268].

ВПЧ 16, ВПЧ 18, ВПЧ 16/18 обнаруживаются в 50–60%, 10–20% и 70% образцах рака шейки матки соответственно [127;186;196;229;265;270]. Практически 100% случаев РШМ связаны с наличием ДНК ВПЧ-ВР. Согласно другим данным, ВПЧ был обнаружен только в 84,9 % случаев инвазивного РШМ (8977/10575 исследованных образцов) [29;194;195]. Имеются и противоречивые данные: так, в ретроспективном многоцентровом анализе показано, что 9%, 23% и 25% женщин имели отрицательные результат ВПЧ-тестирования, перед тем как был гистологически диагностирован РШМ (менее чем за 1 год, 1-3 года, 3-5 лет соответственно) [233]. Причина развития ВПЧ-негативного РШМ не ясна, возможно, это артефакт исследования, может быть, задействованы другие механизмы развития РШМ, и фактором риска в таких случаях является

травматический. Установлено, что вирус-негативный РШМ чаще встречается у женщин старшего возраста и характеризуется более агрессивным течением [76].

РШМ имеет длительный период развития ( $\geq 10$  лет) [96;269]. К предраковым изменениям шейки матки относят цервикальные интраэпитеальные неоплазии, которые по степени тяжести оцениваются от 1 (слабая дисплазия) до 3 степени (тяжелая дисплазия). Между собой они различаются по доли поражения эпителиального слоя [128;218]. Впоследствии CIN2 и CIN3 были объединены в понятие HSIL, тогда как CIN1 отнесли к LSIL. Прогрессирование инфицированных ВПЧ эпителиальных клеток до инвазивного рака - это длительный процесс, связанный с накоплением ДНК вируса в генах клетки хозяина. Все это связано с эпигенетическими и генетическими изменениями в онкогенах и опухолевых генах-супрессорах [238]. Прогрессия CIN тесно связана с количественной нагрузкой ВПЧ-ВР. Высокая вирусная нагрузка способствует увеличению вероятности перехода вируса из эписомальной в интегрированную стадию, что приводит к развитию CIN и РШМ [26;77].

Несмотря на то что суммарное количество женщин, выявленных с помощью скрининговых программ с поражениями CIN2 и CIN3, не превышает 2 %, каждый из случаев может привести к развитию рака [242].

Длительная, в течение нескольких лет персистенция ВПЧ-ВР, может привести к развитию CIN [198]. Спустя 3 года после инфицирования ВПЧ-ВР у 27% женщин развивается CIN 2/3. Анализ данных об исходах CIN, ассоциированных с ВПЧ-ВР, показал, что CIN1 регрессирует в 57% случаев, персистирует в 35%, прогрессирует в 11 %, развитие РШМ происходит только у 1% женщин. Показатели для CIN2 составили 43%, 35%, 22% и 5% соответственно. Регрессия при CIN3 наблюдалась только у 32% женщин, тогда как малигнизация у 12% женщин. Таким образом, можно заключить, что CIN2, в отличие от CIN3, в большей степени способен к спонтанной регрессии [68;144;209]. Риск прогрессии CIN2 при наличии ВПЧ-ВР увеличивается в 15,9 раза, а прогрессии CIN3 в 16,1 раза ( $p < 0,001$ ) [114].

У лиц молодого возраста в преобладающем количестве случаев ВПЧ инфекция проходит без последствий и спонтанно регрессирует. Установлено, что в 53%, 79%, 87% и 89% случаев ВПЧ инфекции элиминация происходит в течение 12, 24, 36 и 48 месяцев соответственно. При инфицировании ВПЧ16 и ВПЧ31 элиминация происходит дольше всего [207]. В мета-анализе Rositch (2013) было показано, что ВПЧ высокого риска персистирует дольше, чем ВПЧ низкого онкогенного риска (9.3 месяца и 8.4 месяца соответственно), наиболее стойкими оказались 16, 31, 33 и 52-й генотипы ВПЧ.

## **1.2. Распространенность различных подтипов ВПЧ, его географические, этнические особенности**

ВПЧ инфекция является самой распространенной инфекцией, передающейся половым путем, ею инфицированы около 233,9 миллионов женщин репродуктивного возраста во всем мире. В течение жизни данным вирусом инфицируется до 75% сексуально активного населения [143;156;193]. Заражение может произойти уже через 2-3 месяца после первого полового акта [241].

ВПЧ-инфекция более распространена в развивающихся странах (42,4%), тогда как на развитые страны приходится 22,6% случаев [221;265]. Частота встречаемости ВПЧ и распределение генотипов разнятся в зависимости от географических регионов. Среди женщин без патологии шейки матки самые высокие показатели распространенности ВПЧ были зарегистрированы в Африке (24%), Восточной Европе (21%), Латинской Америке (16%) и Юго-Восточной Азии (14%) [153]. В таблице 2 представлена распространенность ВПЧ в различных странах.

Таблица 2 - Распространенность ВПЧ среди женщин различных стран при нормальном цитологическом результате

Страна	Автор, год	Возраст	Количество женщин, n	Распространенность, % (95%ДИ)
<b>Африка</b>				
ЮАР	McDonald, 2012	17-65	7.569	16,9 (16,1-17,8)

Сенегал	Hanisch, 2013	15-84	2.139	27,1 (25,2-29,0)
Уганда	Jeronimo, 2014	25-60	2.676	15,2 (13,9-16,7)
<b>Южная Америка</b>				
Бразилия	Lorenzi, 2013	18-77	1.921	10,5 (9,2-11,9)
Колумбия	Camargo, 2014	14-76	1.159	44,3 (41,4-47,1)
Перу	Iwasaki, 2014	17-79	2.247	34,5 (32,6-36,5)
Чили	Ferreccio, 2013	16-78	8.127	9,8 (9,1-10,4)
<b>Северная Америка</b>				
США	Cuzick, 2015	15-65	1.145.450	10,9 (10,9-11,0)
США (23 штата)	Monsonogo, 2015	≥ 25	38284	9,0 (8,7-9,3)
Канада	Louvanto, 2014	30-65	23.793	6,9 (6,6-7,3)
Канада (северо-запад)	Jiang, 2013	14-69	13.379	21,6 (20,9-22,3)
Мексика	Salcedo, 2014	18-70	1.020	33,7 (30,9-36,7)
<b>Европа</b>				
Бельгия	Depuydt, 2012	14-97	57,876	14,8 (14,5-15,1)
Финляндия	Malila, 2013	25-65	66.457	7,9 (7,7-8,1)
Италия	Del Mistro, 2014	25-64	46.694	6,9 (6,7-7,1)
Швеция	Elfström, 2014	23-40	5.584	8,1 (7,4-8,8)
<b>Азия</b>				
Китай	Mai, 2014	≥18	22.114	19,0 (18,5-19,5)
Индия	Basu, 2013	30-65	28.039	5,8 (5,5-6,1)
Япония	Takehara, 2011	15-98	2.068	9,4 (8,2-10,7)
Тайвань	Lai, 2012	30-94	14.724	11,0 (10,6-11,6)
Корея	Kim, 2014	19-78	5.494	14,4 (13,5-15,3)
<b>Австралия</b>				
	Tabrizi, 2014	15-66	2.271	33,0 (31,1-34,9)

Данные по распространенности ВПЧ среди женского населения различных стран и разных городов сильно разнятся (в зависимости от возраста, контингента обследованных женщин, города, социально-экономических условий в регионе). Наиболее масштабные исследования были проведены в США, Китае и Европе. На рисунке 1 представлены обобщенные данные по распространенности ВПЧ на континентах за период 1995-2009 гг. [184].

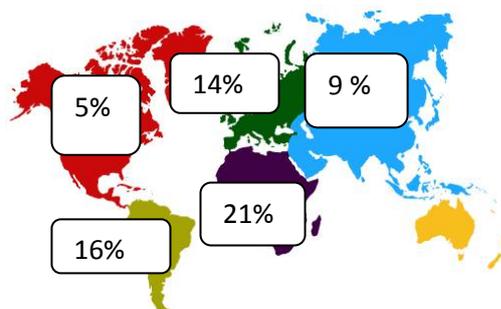


Рисунок 1 - Распространенность ВПЧ за период 1995-2009 гг.

В России данные также неоднородны и варьируют в диапазоне от 10 до 75% [45]. В Москве ВПЧ-ВР был выявлен у 13,4% женщин, Санкт-Петербурге – 29 %, Екатеринбурге – 38,9%; Челябинске – 43,9 % [1;78]. В Уральском регионе инфицированность ВПЧ-ВР у здоровых женщин - 4 %, в других регионах России (Омск, Петрозаводск, Томск) ВПЧ выявлен у 9–50 % пациентов [56].

Распространенность ВПЧ-ВР в Казахстане составила 26,0%, в республике Беларусь и Гомельской области - 35,6%, с пиком инфицированности в возрасте младше 24 лет (54-60%) [81;101]. Среди женщин Литвы – 24,2 % при нормальной цитологии, и 67,6% случаев при патологических заключениях [258]. В крупном исследовании, включающем 16 стран центральной и восточной Европы, распространенность ВПЧ-ВР при нормальном цитологическом заключении составила 12,6%, при HSIL – 78,1%, при РШМ – 86,6% [176].

Распределение генотипов в структуре РШМ имеет географические различия, так в Европе чаще встречаются 16,18,45,31 и 33 генотипы [133], в Азии 16,18,52 и 58 генотипы ВПЧ-ВР [180], Южной Америке первые места занимают 16 и 58-й типы ВПЧ [271].

Информационный центр по изучению ВПЧ (HPV Information Centre) в 2016 году проанализировал данные по частоте встречаемости различных генотипов в развитых и развивающихся странах. При LSIL в развитых странах чаще встречались 16,51,31 генотипы (19,4%, 10,2% и 8,8% соответственно), HSIL 16,31,52 типы ВПЧ (46,8%; 12,4% и 11,2% соответственно), РШМ – 16,18,33 генотипы (55,6%; 16,2% и 4,7% соответственно). В развивающихся странах лидирующие позиции при LSIL и HSIL занимают 16,52 и 58-й генотипы, при РШМ на первых местах также 16 и 18 генотипы (55,6% и 13,9% соответственно),

на третьей позиции - 45 генотип (5,9%). В одном из исследований была показана высокая частота встречаемости 66 генотипа [228].

В России наиболее распространены ВПЧ16 и ВПЧ31 (32,3% и 16,5% соответственно). На долю остальных генотипов приходится от 5,7% до 13,5% случаев. Наиболее редко встречается 59 генотип (5,7%) [80]. В Томске и Томской области наиболее часто при цервикальных неоплазиях и РШМ встречаются 16, 18 и 56 генотипы, а также в 60-71,4% сочетание двух генотипов ВПЧ-ВР [43]. В Казахстане, по данным последнего исследования, преобладают 16 и 18 генотипы (18,4% и 9,22% соответственно), за ними следуют 33,51 и 52-й генотипы [92]. В Бурятии лидирующие позиции также принадлежат 16 генотипу, далее следуют 31 и 33 типы ВПЧ-ВР [3].

При анализе возрастных особенностей распространенности ВПЧ-ВР установлено, что пик приходится на лиц в возрасте  $\leq 30$  лет. В Центральной и Южной Америке был зафиксирован рост инфицированности ВПЧ в более старшем возрасте ( $\geq 45$  лет). В некоторых странах Азии и Африки показатель инфицированности ВПЧ одинаковый среди женщин всех возрастных групп [222;228]. В исследовании Sasaki Y. (2017г; n=5065) количество женщин, инфицированных ВПЧ, в группе моложе 30 лет было почти в 3 раза выше, чем в более старших возрастных группах (20,7% и 7,2% соответственно,  $p < 0,001$ ).

Большинством российских авторов также отмечены высокие показатели инфицированности в возрастной группе 15–30 лет (45–81%) [10;45]. Так в Ханты-Мансийском автономном округе инфицированность ВПЧ девушек в возрасте 14–18 лет составила 40%, в возрасте 17–18 лет - 60% [11]. В Челябинской области распространенность ВПЧ-ВР в возрасте 20–24 года - 64,3%, в возрасте 25–34 года – 49,9%, а в возрастной группе 35–44 года - 38,8% [40].

Установлено, что расовые/этнические меньшинства более подвержены инфицированию ВПЧ и, как следствие, высоким показателям заболеваемости и смертности от РШМ. Данные особенности сказываются и на вакцинации: чернокожие женщины, в отличие от белых, реже заканчивают полную программу вакцинации против ВПЧ [211]. В Китае распространенность ВПЧ выше среди

тибетских женщин (27,4%) по сравнению с этнической группой Хан (17,2%) и Накси (11,9%) [257]. Похожее исследование было проведено между группами Хани и Хан (распространенность в группах 21,1% и 12,6% соответственно). Большинство женщин популяции Хани безграмотны, заняты сельским хозяйством и живут в отдаленных горных районах с плохими санитарными условиями. Группа Хан представляет этническое большинство (92% от общей численности населения Китая), они хорошо образованны, в основном принадлежат к правящему классу и проживают в городских районах [220].

В Канаде из этнических меньшинств в северном Квебеке были обследованы инуиты (коренной народ Северной Америки), распространенность ВПЧ среди них - 22,7%, тогда как в центральных городах Канады около 10% [182].

Причины расовых/этнических различий в инфицированности ВПЧ остаются неясными. Попытки объяснить данные различия предприняты в исследовании Montealegre J.R. (2013) и Lin L. (2015). Одной из причин называют особенности поведения, в том числе сексуального, так при сравнении латиноамериканцев мексиканского происхождения с неиспаноязычным белым населением США выяснилось, что первые имели достоверно ( $p < 0,001$ ) меньшее количество факторов риска инфицирования ВПЧ: половой дебют в возрасте до 16 лет (9% против 27%), несколько половых партнеров (48% против 90%), курение (10% против 35%). Распространенность ВПЧ среди латиноамериканцев - мексиканцев составила 16%, а среди неиспаноязычных белых - почти в два раза больше (29%).

По данным Hariri, неиспаноговорящие чернокожие с одним половым партнером за всю жизнь имели риск инфицирования ВПЧ в 6 раз выше, чем такие же неиспаноговорящие белые [223]. Напротив, группа исследователей во главе с Del Rio-Ospina L. (2016) выявила, что у белокожих риск инфицирования ВПЧ-ВП достоверно выше, чем у других жителей Колумбии (OR=2,29; 95%ДИ: 1,14-4,59).

Крупные эпидемиологические исследования пока дали однозначного ответа в отношении высокой частоты инфицирования ВПЧ среди расовых/этнических меньшинств.

### 1.3. Представление о современных подходах к скринингу рака шейки матки

РШМ принадлежит к числу онкологических заболеваний, полностью соответствующих требованиям для проведения популяционного скрининга. При условии широкого охвата скринингом женского населения и использования эффективных методов, а также благодаря ВПЧ-вакцинации заболеваемость РШМ можно снизить на 93%, а смертность свести к нулю [109;245]. При помощи метода логистической регрессии в работе Idehen E.E. (2017) показано, что существенными факторами, повышающими вероятность скрининга, явились: один и более гинекологических осмотров в течение последних пяти лет (OR 6.54-26.2;  $p < 0,001$ ), наличие высшего образования (OR 2,63;  $p = 0,014$ ), трудоустроенность (OR 4,31;  $p = 0,007$ ) и роды в анамнезе (OR 9,34;  $p = 0,014$ ).

Благодаря эффективным программам скрининга в таких странах, как Финляндия, Исландия, Австралия, заболеваемость и смертность от РШМ удалось снизить в 2-8 раз [8]. Для увеличения охвата скринингом рака молочной железы, шейки матки и колоректального рака до целевых показателей к 2020 году в США был создан проект «Здоровые люди 2020». Несмотря на проводимые меры по информированию женского населения и использование современной и эффективной программы скрининга, целевые показатели пока не достигнуты. В 2015 году только 83% женщин сообщили, что знают о программе скрининга (целевой уровень - 93%), охват скринингом варьировался от 71,6 до 83,7%. Наименьшая доля участников оказалась в возрастной группе 21-30 лет [107].

Для осуществления организационного скрининга существуют различные методы исследования: традиционное и жидкостное цитологические исследования, выявление ДНК ВПЧ-ВП, визуальный осмотр шейки матки с применением уксусной кислоты и пробы Шиллера (VIA). С появлением новой информации об эффективности каждого из методов, а также исходя из экономических возможностей, каждая страна создает свои протоколы скрининга. Между разными странами варьируют возраст начала и окончания скрининга, межскрининговый интервал и применяемые методы (таблица 3) [185].

Таблица 3 - Программы скрининга, показатели заболеваемости и смертности от РШМ в некоторых странах

Страна	Возраст	Методы	Интервал	% охвата	Заболеваемость*	Смертность*
США	21-65	Цитология	3	80,5	6,6	2,7
	30-65	Цитология + ВПЧ	5			
Австралия	18-69	Цитология	2	70,3	5,5	1,6
	25-74	Цитология + ВПЧ	5			
Великобритания	25-49	Цитология	3	77,5	7,1	1,8
	50-64		5			
Турция	30-65	Цитология	5	66,8	4,3	1,7
Швеция	23-49	Цитология	3	79,7	7,4	1,9
	50-60		5			
Япония	20-69	Цитология	2	31,1	10,9	2,8
Китай	35-59	Цитология	3	20,7	7,5	3,4
	30-54	Визуальный осмотр ШМ**				
Франция	20-69	Цитология	3	73,6	6,8	1,9
Германия	20-69	Цитология	1	52,8	8,2	1,7

\*стандартизированный по возрасту показатель на 100 тыс. женского населения

\*\*данный метод предложен для городов с низким доходом

Некоторые страны уже внедряют в качестве метода скрининга ВПЧ-тестирование, но большинство пока используют цитологическое исследование. Интервал между проведением скрининга варьируется от 1 до 5 лет. Самый высокий охват программой зарегистрирован в США. В странах с низким уровнем дохода, учитывая экономическую эффективность, применяют чаще визуальный осмотр шейки матки, а межскрининговый интервал может достигать 10 лет [208].

Цитологическое исследование рекомендуют проводить в возрасте 21-29 лет, а у женщин с 30 лет - сочетание цитологического метода с выявлением ДНК ВПЧ-ВР. За период 2006-2013гг. в Бразилии среди женщин моложе 25 лет было

зарегистрировано только 3 случая CIS и 4 случая РШМ, в программы скрининга здесь включают женщин старше 25 лет. Авторы исследования указывают на низкий процент выявления HSIL и РШМ (1,8%) и связывают это с большим количеством ложноотрицательных результатов. Доля выявленных предраковых заболеваний в странах с хорошо организованной программой скрининга в несколько раз выше: США - 6,8%, Великобритания - 6,4%, Норвегия - 4,9% [130].

В Великобритании, Нидерландах, Дании для скрининга используют и жидкостное цитологическое исследование. Так в Нидерландах в 2000г. на долю цитологического метода приходилось 94%, а к 2012 г. только 2%. Благодаря жидкостной цитологии удалось снизить количество ложноотрицательных результатов и увеличить частоту выявления HSIL и РШМ [111;117;124]. Согласно новым рекомендациям Американского колледжа акушерства и гинекологии (2016) оптимальным возрастом начала скрининга является 21 год, так как в более молодом возрасте высока вероятность элиминации вируса и регрессии SIL. В возрасте 21-29 лет необходимо проведение цитологии 1 раз в 3 года, в возрастной группе 30-65 лет - сочетание цитологии с ВПЧ-тестом 1 раз в 5 лет. В возрасте 65 лет прекращение скрининга возможно при соблюдении нескольких условий: нормальное цитологическое заключение в течение последних 10 лет, не более 5 лет с момента последнего обследования, в анамнезе нет HSIL (после регрессии, лечения HSIL наблюдение проводится в течение 20 лет) [88]. В случае нормального цитологического заключения при выявлении ВПЧ-ВП риск CIN3 и РШМ в течение 5 лет после проведения обследования составляет 0,3% и 4,5% соответственно [102]

### **1.3.1. Прогностическая ценность различных методов диагностики CIN и рака шейки матки**

В систематическом обзоре и мета-анализе Mustafa R.A. (2016) были получены данные по эффективности каждого из методов в выявлении HSIL. Чувствительность цитологического метода составила 0,84 (95% ДИ 0,76-0,90), визуального осмотра шейки матки с применением пробы с уксусной кислотой - 0,69 (95% ДИ 0,54-0,81), ВПЧ тестирования - 0,95 (95% ДИ 0,84-0,98),

кольпоскопии - 0,95 (95% ДИ 0,86-0,98); специфичность 0,88 (95% ДИ 0,79-0,93), 0,87 (95% ДИ 0,79-0,92), 0,84 (95% ДИ 0,72-0,91) и 0,42 (95% ДИ 0,26-0,61) соответственно. Согласно данному исследованию, все тесты обладают достаточно высокой чувствительностью и специфичностью, но в других работах показано, что чувствительность цитологического метода не превышает 60%. Доля ложноотрицательных результатов при диагностике РШМ цитологическим методом достигает 50 % [39;118]. Данный факт связан с неправильной техникой забора материала, неполным переносом на стекло, большим количеством эритроцитов в мазке и субъективностью цитолога [39;79]. Альтернативным методом является применение жидкостного цитологического исследования, которое позволяет перенести весь клеточный материал в транспортную среду и в дальнейшем исследовать материал на наличие ВПЧ-ВР. Чувствительность и специфичность стандартной и жидкостной цитологии примерно одинаковая, но количество неадекватных результатов при жидкостном методе меньше на 95% [82;83].

Визуальный осмотр шейки матки в отличие от цитологического метода обладает большей чувствительностью, но меньшей специфичностью [94;103]. Чувствительность визуального осмотра с применением пробы Шиллера на 10% выше, чем при пробе с уксусной кислотой (79% и 69% соответственно), специфичность методов одинаковая - 85% [115;216].

Чувствительность кольпоскопии в выявлении HSIL варьируется от 29 до 100 %, специфичность - от 12 до 88 % [259]. Кольпоскопия, как и визуальный осмотр, является субъективным методом и зависит от квалификации врача. Интерпретация кольпоскопической картины как аномальной часто является ошибочной и после взятия биоптата ШМ оказывается, что у 41% женщин нормальное гистологическое заключение, LSIL подтверждается у 43% , а HSIL только у 13% [140]. Большое количество ложноположительных результатов в отсутствие положительного результата ВПЧ теста и/или цитологического исследования, приводит к высокой частоте необоснованных биопсий шейки

матки. Таким образом, данное исследование применяется на этапе верификации SIL, а не в качестве скринингового метода.

Выявление ВПЧ-ВР является значительно более чувствительным тестом в диагностике HSIL по сравнению с цитологическим исследованием однако уступает в специфичности [145;179;190]. Одним из эффективных методов, нивелирующих меньшую специфичность ВПЧ-тестирования, является сочетание с цитологическим методом, но последнее исследование поставило под сомнение необходимость комбинированного скрининга, указывая на высокую эффективность применения только ВПЧ-теста [275]. В масштабном исследовании ATHENA (2015) проанализированы различные стратегии скрининга в выявлении CIN2 и CIN3, в том числе гибридная стратегия (сочетание цитологического исследования с выявлением ВПЧ-ВР). В таблице 4 приведены данные для женщин старше 30 лет.

Таблица 4 - Эффективность стратегий скрининга в выявлении HSIL

Метод скрининга	CIN2+		CIN3+	
	Чувствительность %	Специфичность %	Чувствительность %	Специфичность %
Цитология	40,3	97,9	48,0	97,7
ВПЧ-тест	64,8	95,2	72,3	94,9
Гибридный метод	63,4	95,1	69,3	94,7

Наиболее высокой чувствительностью обладает изолированное ВПЧ-тестирование, тогда как наибольшей специфичностью - цитологическое исследование. Гибридный метод оказался более эффективным, чем цитологическое исследование, но менее чувствительным, чем выявление ВПЧ-ВР [132;152;232].

В исследовании Isidean S.D. (2016) благодаря ВПЧ-тестированию выявлено 82,9 % женщин с HSIL, при использовании Pap-теста только 44,4%. При комбинации методов доля ВПЧ+/Pap- результатов была выше, чем ВПЧ-/Pap+ (43,2% и 4,9% соответственно).

Показатель заболеваемости CIN3+ через 6 лет значительно ниже у женщин с отрицательным результатом ВПЧ-тестирования (0,27%, 95% ДИ 0,12 - 0,45), чем

у женщин с отрицательным результатом цитологии (0,97%, 95% ДИ 0,53 - 1,34). Кумулятивный показатель заболеваемости среди женщин с отрицательным результатом цитологического исследования и положительным результатом ВПЧ-ВР постоянно увеличивается, достигая 10% в течение 6 лет, в то время как среди женщин с положительным результатом цитологического исследования при ВПЧ-негативном тесте остается ниже 3% [231].

### **1.3.2. Роль системы самозабора материала для ВПЧ-тестирования в расширении возможностей скрининга рака шейки матки**

Необходимым условием для эффективного проведения скрининга является не только выбор наиболее чувствительных методов диагностики, но и широкий охват женского населения программой скрининга. Установлено, что большинство случаев РШМ зарегистрировано у женщин, не прошедших скрининговое обследование [248]. В Европе, где широко внедрена система оповещения женщин по телефону о необходимости прийти на обследование (программа «вызов - повторный вызов»), процент охвата женского населения в лучшем случае составляет 80%, в Германии - 45-50% [113;139]. Среди причин игнорирования скрининга респонденты отметили: отсутствие времени, низкий риск развития РШМ, страх положительного результата (выявление РШМ), предчувствие боли/дискомфорта от проведения гинекологического осмотра. Часть женщин предпочитала не обращаться в медицинское учреждение в связи с негативным отношением работников здравоохранения [126;253].

За последние несколько лет проведено много исследований для определения стратегии увеличения участия женщин в организованном скрининге [203]. В частности, внедрение ВПЧ-тестирования в качестве основного метода скрининга открывает возможность самостоятельному забору материала для исследования (данную методику невозможно применить в отношении Pap-теста). Показано, что взятие материала самостоятельно женщиной сопоставимо с взятием материала врачом и позволяет увеличить охват женского населения программой скрининга [87;93;237]. Во многих странах показана высокая чувствительность

самообследования в выявлении HSIL, а также высокий процент согласия между двумя методиками забора материала для ВПЧ-тестирования (таблица 5).

Таблица 5 - Чувствительность, специфичность и согласие между ВПЧ-тестами после самозабора и взятия материала врачом

Исследование, год (страна)	Чувствительность,%		Специфичность,%		% согласия	Каппа
	Самообследование	Стандартный забор материала	Самообследование	Стандартный забор материала		
Szarewski A.,2007 (Великобритания)	81,0	100,0	82	85	-	-
Bhatla N.,2009 (Индия)	82,5	87,5	93,6	93,2	93,8	0,76
Balasubramanian A.,2010 (США)	84,8	93,8	72,9	73,6	-	-
Zhao F.H. (Китай)	86,2	97,0	80,7	82,7	91,8	0,67
Boggan J.C., 2015 (Гаити)	87,5	96,9	-	-	91,4	0,73

Оба теста обладают сопоставимыми показателями чувствительности и специфичности в выявлении HSIL и высоким процентом согласия (>90%). В другом исследовании чувствительность самообследования составила только 66 % против 83,9 % при стандартном заборе материала, а процент согласия между тестами - 82 % при каппе - 0,45 [162].

Помимо высокой эффективности в выявлении HSIL, метод самообследования обладает и высокой комплаентностью по сравнению с цитологическим исследованием ( $p < 0,01$ ) [53;234]. Количество женщин, прошедших самотестирование, оказалось в 3-4 раза выше, чем женщин, пришедших на взятие мазка в клинику [126;137]. Пациентки, предпочитающие самообследование, руководствуются удобством, простотой и отсутствием дискомфорта при данном методе. Однако около 1/3 женщин предпочитают взятие материала врачом, считая, что в результате получают более достоверный результат [53;104].

После проведения самообследования 88,3% женщин отметили, что предпочли бы данную методику традиционному забору материала [253]. Интересный факт был обнаружен в метаанализе Verdoodt F. (2015), в случае,

когда женщине по почте был доставлен комплект для самообследования, процент участия был в два раза выше, чем при приглашении в гинекологический кабинет, но если женщине предлагали самой забрать данный комплект из клиники, то процент участия был одинаковым по сравнению с контрольной группой. В итоге авторы делают вывод, что охват скринингом будет выше, если женщинам, не прошедшим скрининг, комплекты для самозабора будут присланы непосредственно по домашнему адресу. Благодаря внедрению данной системы в одной из провинций Аргентины в 2012 г., где медицинские работники посещали женщин на дому и активно предлагали пройти самостоятельное обследование, охват скринингом увеличился в 4 раза (с 20,2% до 85,9%) [142].

Таким образом, многочисленными исследованиями показано, что применение комплектов для самостоятельного взятия материала для ВПЧ-тестирования повышает процент участия в скрининге женщин, которые отказались пройти стандартную скрининговую программу [139;164;237;262].

#### **1.4. Факторы риска инфицирования ВПЧ, развития CIN и рака шейки матки**

К неуправляемым факторам риска можно отнести молодой возраст. Наибольшая распространенность ВПЧ зарегистрирована у женщин моложе 25 лет, тогда как в возрасте старше 30 лет частота инфицированности снижается в несколько раз [4,175,230,260]. Однако, в отношении частоты встречаемости HSIL у женщин в группе < 30 лет и в группе  $\geq$  30 лет достоверных различий нет [114]. Особенному риску подвержены девушки – подростки с половым дебютом в возрасте ранее 16 лет [70]. Риск ВПЧ инфекции у таких женщин в два раза выше, чем у женщин, начавших половую жизнь после 20 лет [219;240;266]. Данный фактор риска связан с особенностями строения шейки матки у девочек в подростковом возрасте, а именно большая площадь незрелого эпителия, преобладание цилиндрического и метапластического эпителия. Метаплазия увеличивает количество резервных клеток и «открывает» парабазальные клетки для внедрения ВПЧ [44]. Доказано, что незрелый эпителий шейки матки и малодифференцированный резервный эпителий в переходной зоне,

преобладающий у девушек моложе 18 лет, более подвержен действию канцерогенных и коканцерогенных активаторов. [47]. Помимо раннего начала половой жизни существует проблема раннего материнства. В процессе родов происходит травматизация незрелой шейки матки, что в совокупности с иммуносупрессией приводит к высокому риску инфицирования ВПЧ [136].

В отношении сексуального поведения факторами риска отмечено: наличие  $\geq 3$  половых партнеров за всю жизнь [221;254] и  $\geq 2$  половых партнеров за последние три года [155;227]. Установлено, что есть прямая зависимость между частотой инфицирования ВПЧ и числом половых партнеров [14]. Так, в исследовании Ramanakumar показано, что у женщин, имеющих более одного полового партнера за всю жизнь, риск инфицирования ВПЧ был в 1,83 раза выше (95% ДИ 1,4 - 2,4), чем у женщин с одним половым партнером [236]. Считается, что женщины с большим количеством половых партнеров имеют и другие факторы риска: чаще страдают никотиновой зависимостью, ИППП и реже используют презервативы [266].

Наличие у женщины генитальной инфекции может повлиять на восприимчивость эпителия к инвазии ВПЧ и отражается на способности вируса к самоэлиминации (клиренсу). Была установлена связь бактериального вагиноза (OR: 3.90 95%ДИ 1.64-9.29) и воспалительных заболеваний шейки матки (OR: 6.43 95%ДИ 2.92-14.15) с тяжестью CIN среди женщин, инфицированных ВПЧ-ВР. Частота CIN или РШМ у женщин с бактериальным вагинозом была выше, чем у женщин без него ( $p < 0,001$ ) [97;119]. Отмечено также, что проведение противомикробной терапии у части пациенток с воспалительными заболеваниями шейки матки (хронический цервицит, уреаплазменная, микоплазменная, хламидийная инфекции, а также кандидозный вульвовагинит) может привести к регрессии CIN [30]. Связь между патологическими изменениями шейки матки и наличием генитальной инфекции (как условно-патогенных, так и патогенных бактерий) заключается в снижении количества лактобактерий, что повышает риск инфицирования ВПЧ-ВР в 1,5 раза (OR: 1,43; 95% ДИ 1,11-1,84) [55;98]. Помимо супрессии лактобактерий, условно-патогенные и патогенные бактерии

увеличивают количество ферментов, разрушающих муцин, истончают барьер слизистой оболочки и вызывают деграцию эпителия шейки матки [55].

Возбудители бактериального вагиноза воздействуют и на иммунный баланс посредством активации цитокинов и подавления активности нейтрофилов [119]. В исследованиях Gillet E. (2012) и Banerjee J. (2015) показана еще одна причина развития CIN у женщин с бактериальным вагинозом – канцерогенное действие нитрозаминов (продуктов жизнедеятельности бактерий), которые, вступая в связь с ДНК, способствуют развитию мутаций. Накопление данных веществ при сочетании с другими канцерогенными факторами (в том числе при сочетании с ВПЧ-ВР) приводит к клеточной трансформации цервикального эпителия и развитию SIL и РШМ. В исследовании Белокреницкой Т.Е. (2015) было отмечено, что микстинфекция 16,18,33 типами ВПЧ, цитомегаловирусной и хламидийной инфекций является конфаундинг-фактором развития CIN.

Имеется информация о связи инфицирования ВПЧ и развития РШМ с применением различных методов контрацепции. Получены данные в отношении использования ВМК: риск развития у этих пациенток РШМ был ниже, чем у женщин, не использовавших такой метод контрацепции (OR для плоскоклеточного рака - 0,56; 95%ДИ 0,43-0,72, OR для аденокарциномы - 0,46; 95%ДИ 0,22-0,97). Одним из механизмов, объясняющих полученные результаты, исследователи называют стимулирование клеточного иммунитета в связи с раздражающим действием ВМК [189]. В исследовании Frega A. (2016) такой взаимосвязи не найдено, было отмечено, что регрессия/прогрессия CIN одинаковая как в группе женщин использующих ВМК, так и в группе без ВМК [167].

Применение КОК повышает риск инфицирования ВПЧ и развития SIL [31,169,227]. В случае длительного непрерывного приема КОК ( $\geq 5$  лет) увеличивается риск развития РШМ (RR=1,9; 95%ДИ 1,69-2,13), но возвращается к популяционному через 10 лет после прекращения приема [110;239]. КОК действуют как промотор ВПЧ-индуцированного канцерогенеза. В исследованиях *in vitro* установлено, что применение гормональной контрацепции усиливает

переход гидроксилированного эстрадиола в 16 $\alpha$ -гидроксиэстрон в цервикальных ВПЧ-инфицированных, которые усиливают уровень экспрессии Е6 и Е7 трансформирующих белков ВПЧ. Во многих других исследованиях связи между приемом КОК и развитием SIL не найдено [47;99].

Показано, что беременность является фактором риска инфицирования ВПЧ. Восприимчивость к ВПЧ у беременных женщин младше 25 лет выше, чем у небеременных [264]. В другом исследовании, проведенном среди беременных женщин в возрасте 16-30 лет, инфицированность ВПЧ составила почти 100% [244]. В исследовании Бебневой Т.Н. (2015) из 116 беременных ВПЧ-ВР был выявлен у 35,3%. Объяснить высокую распространенность ВПЧ-инфекции можно характерными изменениями шейки матки. В связи с гормональными изменениями происходит смещение стыка цилиндрического и многослойного плоского эпителия на эктоцервикс, формируется эктопия, на фоне которой происходит активная метаплазия, которая приводит к повышенному риску инфицирования ВПЧ и развитию неопластического процесса [9;78]. Помимо изменения шейки матки физиологическая беременность сопровождается иммуносупрессией для обеспечения необходимой защиты плода от агрессии иммунной системы матери, что может повлиять на клиническое течение вирусной инфекции [6]. Широко обсуждается вопрос о количестве беременностей, которое можно считать фактором риска развития предраковых поражений шейки матки. Риск развития плоскоклеточного РШМ в 2-3 раза выше среди ВПЧ-инфицированных женщин, имеющих 1-2 доношенных беременности и в случае первой беременности в возрасте младше 17 лет [138]. В одном из последних исследований авторы отмечают наличие  $\geq 4$  беременностей в анамнезе (при сравнении с 0/1 беременностью OR - 1,4; 95%ДИ 1,1-1,8) [206].

Из социальных факторов на распространенность ВПЧ влияет уровень образования женщин и семейное положение. Установлено, что у женщин со средним и начальным образованием риск инфицирования выше, чем у женщин, получивших высшее образование [206;220]. Среди замужних женщин ВПЧ встречается реже, чем у женщин без постоянного партнера [99;217;230;239]. Из

вредных привычек фактором риска развития CIN и РШМ признано курение, но влияние на частоту инфицирования ВПЧ не доказано [31;99;108;217]. Риск возрастает с увеличением количества пачка/лет [173;210]. Доказано прямое онкогенное действие бензопирена (химический канцероген, входящий в состав табака), а также коканцерогенные действия никотина, который в присутствии бактериальной инфекции превращается в канцерогенный нитрозамин. Перечисленные вещества способствуют реализации эффекта ВПЧ, увеличению копий онкогенов E6 и E7, приводят к уменьшению количества клеток Лангерганса и Т-хелперов/индукторов в эпителии шейки матки [47;210]. В исследовании также показано, что курение способствует снижению клеточного иммунитета против ВПЧ-инфекции [256].

В группу повышенного риска инфицирования ВПЧ и развития РШМ входят женщины, инфицированные ВИЧ и пациентки, принимающие иммуносупрессивные препараты. Впервые связь между ВИЧ и РШМ была показана в 1988 г., когда установили, что частота заболеваемости РШМ среди ВИЧ-инфицированных женщин в 5 раз выше, чем в общей популяции [166]. Среди причин смерти ВИЧ-инфицированных женщин младше 30 лет первое место занимает РШМ [19]. Данная проблема изучается во всем мире, так как с каждым годом увеличивается доля ВИЧ – инфицированного населения. Количество россиян, инфицированных ВИЧ, к концу 2015 г. достигло 1.008.675 человек. Среди регионов по заболеваемости ВИЧ лидируют Кемеровская (247,8 новых случаев на 100 тыс. населения), Свердловская и Томская области (183,5 и 160,5 соответственно). Установлено, что эпидемия ВИЧ-инфекции в 20 регионах перешла от концентрированной к генерализованной стадии, когда ВИЧ-инфекция выходит за пределы групп риска в общую популяцию. К группам риска относятся: потребители инъекционных наркотиков, лица, оказывающие сексуальные услуги за вознаграждение, мужчины, вступающие в сексуальный контакт с мужчинами. Показатель инфицированности ВИЧ среди беременных женщин в регионах превысил 1% [51]. Почти каждая 200-я россиянка

инфицирована ВИЧ (334987 ВИЧ-положительных женщин на начало 2016 г.). Преимущественный путь инфицирования – половой [34].

У ВИЧ-инфицированных женщин достоверно выше частота встречаемости ВПЧ-ВП, чаще присутствует сочетание нескольких генотипов ВПЧ-ВП и в 3-5 раз быстрее происходит развитие CIN и РШМ [159;187;251]. Если распространённость ВПЧ у ВИЧ-негативных женщин снижается с увеличением возраста, то среди ВИЧ-инфицированных такой связи нет ( $p=0.0007$  и  $p=0.898$  соответственно). Также среди ВПЧ-положительных ВИЧ-инфицированных пациенток гораздо реже происходит спонтанная элиминация ВПЧ (RR 0,46; 95% ДИ 0,34-0,62,  $p < 0,001$ ) [202]. Длительная персистенция ВПЧ-ВП увеличивает риск развития неопластических изменений шейки матки. Распространённость ВПЧ и тяжесть CIN коррелирует с уровнем иммуносупрессии: чем ниже количество CD4+, тем выше риск заражения ВПЧ и прогрессии CIN [5;160;161]. Применение АРВТ среди ВИЧ-инфицированных женщин позволяет замедлить прогрессию CIN, а по некоторым данным способствует снижению тяжести дисплазии шейки матки [19;161]. Имеются данные, что и ВПЧ увеличивает риск инфицирования ВИЧ в 2-3 раза среди обоих полов [174;243]. Таким образом, информация о различных факторах риска инфицирования ВПЧ и развития РШМ неоднозначна и постоянно дополняется новыми данными.

### **1.5. Применение интерферона альфа-2b в терапии ВПЧ**

В большинстве случаев ВПЧ самостоятельно элиминируется без какого-либо лечения, однако у 10 % пациенток происходит интеграция ДНК ВПЧ в геном клетки-хозяина с последующим развитием неопластических процессов [163;255]. Пока вирус находится в эписомальной стадии, он достаточно уязвим. При адекватном иммунном ответе происходит лизис зараженных эпителиальных клеток и элиминация ВПЧ. После интеграции ВПЧ вирусные белки E6 и E7 блокируют антигенпрезентативную функцию макрофагов и приводят к нарушению синтеза цитокинов [84;116;191].

Установлено, что при ВПЧ-инфекции существенно снижается уровень ИФН  $\alpha$ , фактора некроза опухоли и интерлейкина-2 [23;24;60;64]. Напротив,

увеличивается синтез интерлейкина - 6, 10 и 18, а также ИФН $\gamma$  [22;32]. Также происходит снижение CD2+, CD3+, CD4+ рецепторов лимфоцитов и иммунорегуляторного индекса CD4+/ CD8+. Имеет место и недостаточность гуморального звена иммунитета, а именно, снижение продукции IgA, IgG и повышение продукции IgM. Дисбаланс иммунной системы поддерживает персистенцию папилломавирусной инфекции, способствует опухолевой трансформации эпителиальных клеток и в итоге развивается вторичный иммунодефицит [25;60;62].

Этиопатогенетической терапии ВПЧ инфекций на данный момент не существует. Лечение поражений шейки матки, ассоциированных с ВПЧ-ВР, сводится к различным деструктивным методам, но у 1/3 пациенток возникают рецидивы CIN [59;67;170]. Для снижения частоты рецидивов необходимо комплексное воздействие: сочетание деструктивного лечения с иммунокорригирующей терапией, направленной на элиминацию ВПЧ [16;17; 38;50;74;75]. К иммуномодуляторам относят индукторы ИФН, ИФН $\alpha$ , ИФН $\gamma$ , синтетические иммуномодуляторы и иммуноглобулины [20;78]. Ключевая роль в локальной противовирусной защите принадлежит ИФН $\alpha$ , поэтому препараты этой группы представляют особый интерес в отношении противовирусной терапии. Однако эффективность по данным различных исследований противоречива и не имеет доказательной базы [13;72].

Несмотря на критическую оценку иммунотерапии, она успешно применяется в нашей стране, так, например, применение одного курса препарата индуктора ИФН (через месяц после окончания терапии) привело к клинико-лабораторному излечению у 91,4% пациенток с ВПЧ-инфекцией [61]. В некоторых исследованиях показана высокая эффективность препаратов ИФН $\alpha$  в лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки. Применение аппликаций с ИФН $\alpha$  привело к повышению уровня интерлейкина-12, высокой частоте регрессии HSIL до LSIL и снижению числа рецидивов среди пролеченных женщин [54;58;129]. При использовании интерферонов достоверно снижается количество ДНК ВПЧ, а в 68,2 % происходит элиминация ВПЧ [49;80]. Через 3

месяца применения препарата интерферона альфа-2b элиминация было достигнута у 38,8% женщин, а через полгода уже в половине случаев (52,5%) [12]. При проведении плацебо-контролируемого исследования через полгода регресс ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки и элиминация ВПЧ зафиксированы у 71,4% женщин, а в группе плацебо только у 26,6% [49].

Таким образом, к настоящему времени установлено, что основным этиологическим фактором развития РШМ является ВПЧ-ВР, наиболее канцерогенными генотипами признаны ВПЧ 16 и ВПЧ 18. Распространенность ВПЧ зависит от социально-демографических особенностей, экономического благосостояния, традиций и других геополитических факторов. Эпидемиологические исследования по изучению распространенности ВПЧ-ВР проведены лишь в некоторых регионах России. Нет ни одного исследования, посвященного частоте встречаемости ВПЧ и предраковых заболеваний у лиц высокого риска, - женщин, находящихся в местах лишения свободы. Достаточно широко изучены факторы риска инфицирования ВПЧ и прогрессии CIN, но данные противоречивы. Доказано, что проведение организованного скрининга позволяет снизить заболеваемость и смертность от РШМ и наиболее чувствительным исследованием является ВПЧ-тестирование - метод, который пока не внедрен в программу скрининга в России. Также нет данных о согласованности между ВПЧ-тестированием после забора материала врачом и самостоятельного взятия материала.

Установлено, что дальнейшее течение ВПЧ-инфекции зависит от выраженности иммунного ответа. Показана эффективность комбинированного лечения ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки с помощью иммуномодулирующей терапии, тогда как применение препаратов в качестве монотерапии изучено недостаточно. Данные об эффективности иммунной терапии оцениваются в долгосрочном исследовании и зачастую не содержат информации о качественном и количественном определении ДНК ВПЧ-ВР.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1. Дизайн и материалы исследования

Исследование проводилось на базе больницы № 2 ФКУЗ МСЧ-42 (ФКУ ИК № 35, г. Мариинск, Кемеровская область; начальник больницы – О.А. Сепман) и на базе кабинета общей врачебной практики «Семилия» (генеральный директор - Л.И. Нароленко). Данная работа одобрена локальным комитетом по этике ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Всего было обследовано 560 женщин в возрасте 18-59 лет, в том числе 150 женщин, находящихся в местах лишения свободы (ФКУ ИК № 35).

Исследование проведено в 4 этапа (рисунок 2).



Рисунок 2 - Схема дизайна исследования

На I этапе для выявления частоты встречаемости различных генотипов ВПЧ-ВР среди женщин, находящихся в местах лишения свободы, и женщин амбулаторного приема было проведено когортное исследование. В исследование включено 300 женщин: I группу составили 150 женщин, находящихся в местах лишения свободы; II группу – 150 пациенток амбулаторного приема.

*Критерии включения пациенток в I группу:* возраст 25-59 лет, нахождение в местах лишения свободы, согласие участвовать и выполнять протокол исследования.

*Критерии исключения из I группы:* беременность или лактация, менструальные кровянистые выделения на момент проведения исследования, интравагинальное введение лекарственных средств или использование спермицидов менее чем за неделю до начала исследования, установленный диагноз РШМ.

*Критерии включения пациенток во II группу:* возраст 25-59 лет, амбулаторный прием, согласие участвовать и выполнять протокол исследования.

*Критерии исключения из II группы:* беременность или лактация, менструальные кровянистые выделения на момент проведения исследования, интравагинальное введение лекарственных средств или использование спермицидов менее чем за неделю до начала исследования, установленный диагноз РШМ.

На II этапе для определения прогностической ценности различных методов исследования в выявлении LSIL, HSIL и РШМ женщинам из I и II групп (n=300) были проведены традиционное и жидкостное цитологическое исследование, расширенная кольпоскопия, ВПЧ-тестирование материала, взятого врачом и устройством для самозабора Qvintip. При получении аномальных результатов всем женщинам было предложено проведение прицельной биопсии шейки матки.

На III этапе для установления клинико-anamнестических факторов риска ВПЧ-инфицирования проведено ретроспективное исследование случай-контроль. Были сформированы 2 группы пациенток: III группа – 153 пациентки, инфицированные ВПЧ-ВР, IV группа – 306 женщин с отрицательным результатом ВПЧ-теста.

*Критерии включения пациенток в III группу:* возраст 25-59 лет, согласие участвовать и выполнять протокол исследования, наличие ВПЧ-ВР.

*Критерии исключения из III группы:* беременность или лактация, менструальные кровянистые выделения на момент проведения исследования,

интравагинальное введение лекарственных средств или использование спермицидов менее чем за неделю до начала исследования, установленный диагноз РШМ.

*Критерии включения пациенток в IV группу:* возраст 25-59 лет, согласие участвовать и выполнять протокол исследования, отсутствие ВПЧ-ВР.

*Критерии исключения из IV группы:* беременность или лактация, менструальные кровянистые выделения на момент проведения исследования, интравагинальное введение лекарственных средств или использование спермицидов менее чем за неделю до начала исследования, установленный диагноз РШМ.

На IV этапе для оценки эффективности препарата интерферона альфа 2b в снижении вирусной нагрузки у ВПЧ инфицированных женщин было проведено рандомизированное открытое плацебо - неконтролируемое исследование женщин репродуктивного возраста (18-45 лет). Рандомизация проведена методом конвертов: V группа – 30 женщин с ВПЧ инфекцией, которым был назначен препарат интерферона альфа - 2b «Виферон» (ООО «Ферон», Россия) в форме суппозиторий для ректального применения в дозировке 1.000.000 МЕ (2 раза в день в течение 10 дней); VI группа – 30 пациенток, инфицированных ВПЧ, которым препарат не назначался. Женщинам обеих групп было проведено ВПЧ-тестирование с генотипированием и определением вирусной нагрузки каждого из выявленных генотипов дважды (на первом и контрольном визите через 1 месяц).

*Критерии включения:* возраст 18-45 лет, согласие участвовать и выполнять протокол исследования, наличие ВПЧ-ВР по данным ВПЧ-тестирования.

*Критерии исключения:* беременность или лактация, менструальные кровянистые выделения на момент проведения исследования, аллергические реакции на компоненты препарата, интравагинальное введение лекарственных средств или использование спермицидов менее чем за неделю до начала исследования, установленный диагноз РШМ.

Исследование включало 3 визита:

*Визит 0* – качественное и количественное определение ДНК ВПЧ-ВР.

*Визит 1* – оценка критериев включения/исключения, рандомизация в группы методом конвертов, назначение и учет изучаемого препарата.

*Визит 2* – качественное и количественное определение ВПЧ-ВР в обеих группах через 1 месяц (таблица 6).

Таблица 6 - График проведения исследований

Визит	0	1	2
Оценка критериев включения/исключения		✓	
Рандомизированное включение в группы		✓	
Забор материала для ПЦР диагностики: качественное и количественное определение ДНК ВПЧ-ВР	✓		✓
Назначение и учет препарата «Виферон» у пациенток V группы		✓	

*Сравнительная характеристика I и II групп.*

При сравнении пациенток I и II групп по возрасту, росту и весу не было выявлено статистически значимых различий (таблица 7).

Таблица 7 - Сравнительная характеристика I и II групп (n=300)

Признак	I группа (n=150)	II группа (n=150)	p
Возраст, лет	37,3±8,0	36,7±9,8	0,242
Рост, см.	164,0± 6,8	164,4±6,5	0,236
Вес, кг.	65,5±12,5	65,6±14,8	0,596

Средний возраст в I группе составил 37,3±8,0 лет, во II группе - 36,7±9,8 лет (p=0,242). Заключение женщины имели низкий социальный уровень, не имели высшего образования и 14,6% из них не окончили школу (таблица 8).

Таблица 8 - Уровень образования женщин I и II групп (n=300)

Признак	I группа (n=150)		II группа (n=150)		$\chi^2$	p
	Абс.	%	Абс.	%		
Без образования	2	1,3	-	-	*	0,249

Начальное	5	3,3	-	-	*	0,030
Неполное среднее	15	10,0	-	-	15,79	<0,001
Среднее	109	72,7	31	20,7	81,48	<0,001
Высшее	19	12,7	119	79,3	134,19	<0,001

\*точный критерий Фишера

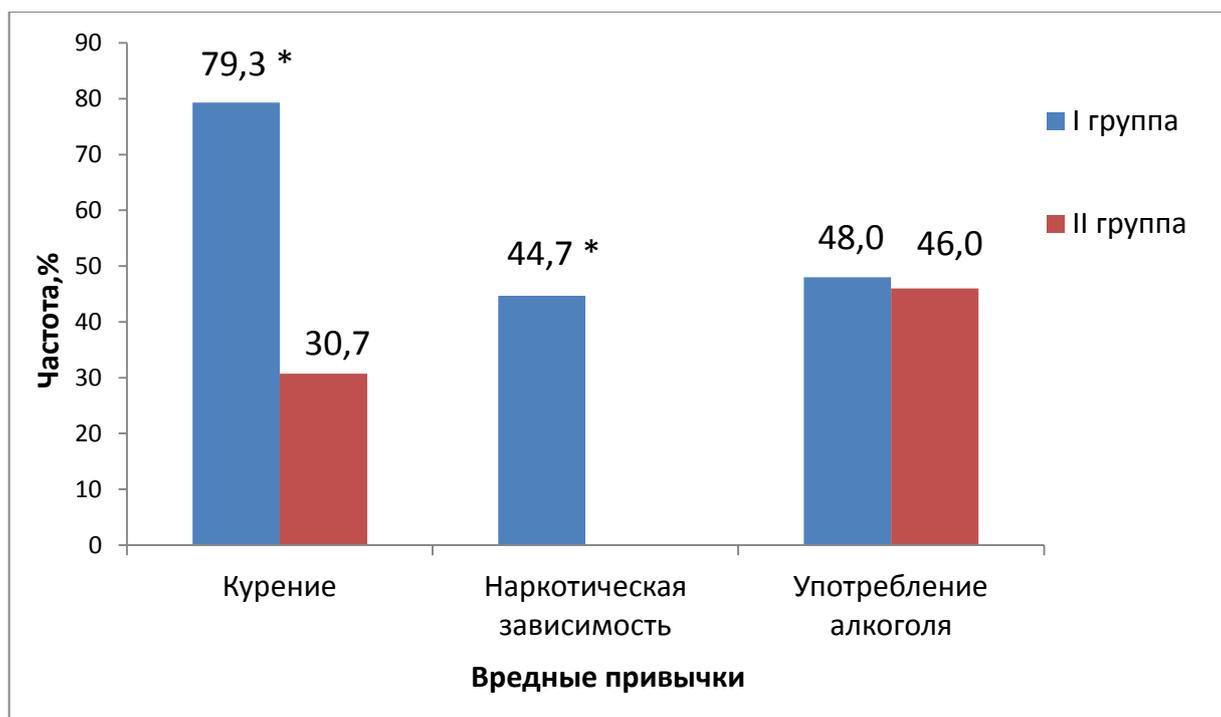
В I группе только 12,7% женщин окончили высшие учебные заведения, во II группе - 79,3% ( $p < 0,001$ ). Среди пациенток II группы 82,7% (124/150) имеют постоянное место работы. В I группе оценить трудоустроенность женщин можно только по участию заключенных в различных видах труда, производимых на базе исправительной колонии. В труде были задействованы 89,3% респондентов (134/150).

При оценке семейного положения установлено, что в I группе замужем состояли 49,3% (74/150) женщин, во II группе – 74,0% (111/150), что является статистически значимым различием ( $p < 0,001$ ) (таблица 9).

Таблица 9 - Семейное положение женщин I и II групп (n=300)

Признак	I группа (n=150)		II группа (n=150)		$\chi^2$	p
	Абс.	%	Абс.	%		
Не были замужем	33	22,0	24	16,0	1,75	0,186
Замужем/гражданский брак	74	49,3	111	74,0	19,34	<0,001
Разведены	27	18,0	7	4,7	13,27	<0,001
Вдовы	16	10,7	8	5,3	2,91	0,089

Среди заключенных женщин чаще были зарегистрированы разводы ( $p < 0,001$ ). Количество женщин, имеющих вредные привычки, было больше в I группе (рисунок 3).



\*  $p < 0,001$

Рисунок 3 - Вредные привычки среди женщин I и II групп (n=300)

При анализе вредных привычек выявлено, что пациенты I группы статистически значимо чаще имели вредные привычки: 79,3% (119/150) курили ( $p < 0,001$ ) и 44,7% (50/150) употребляли наркотики. Во II группе курение отметили 30,7% женщин (46/150). По употреблению алкоголя между группами значимых различий нет ( $p = 0,729$ ).

Краткая характеристика гинекологического анамнеза пациенток представлена в таблице 10.

Таблица 10 - Характеристика гинекологического анамнеза I и II групп (n=300)

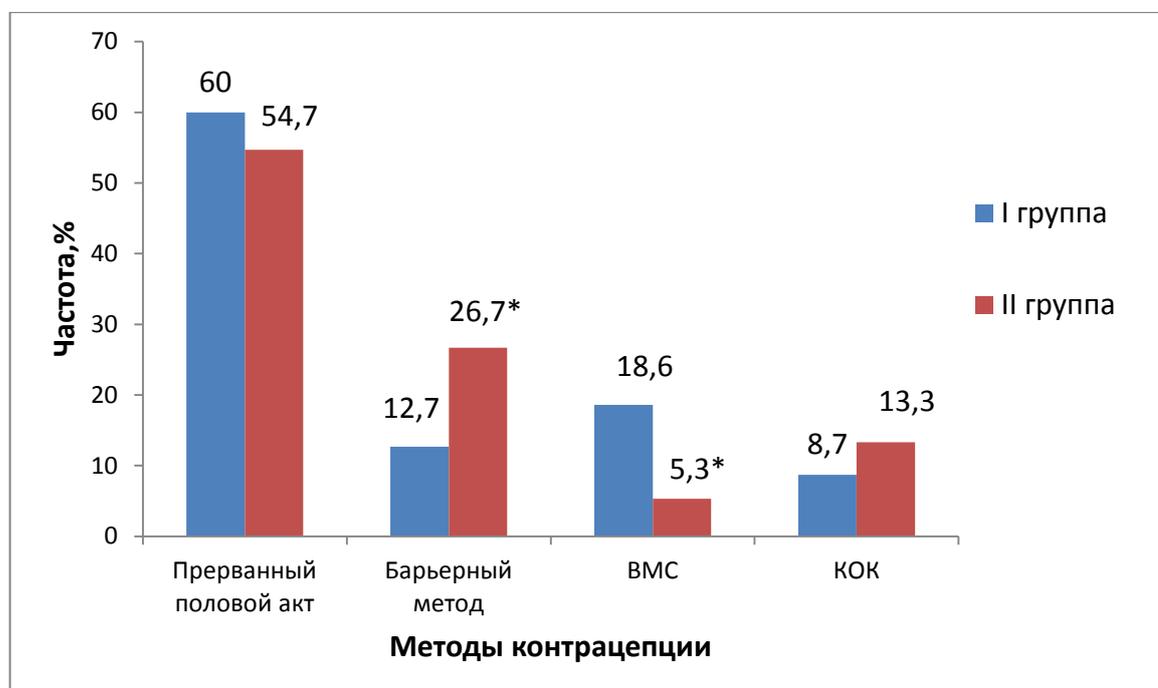
Признак	I группа (n=150)		II группа (n=150)		$\chi^2$	p
	Абс.	%	Абс.	%		
Возраст менархе, лет	13,5±1,6		13,2±1,4		*	0,072
Длительность менструации, дни	4,5±1,4		4,8 ± 1,3		*	0,097
Возраст начала половой жизни, лет	17,2±1,8		18,8±2,0		*	<0,001
	Абс.	%	Абс.	%		
Постменопауза	25	16,7	18	12,0	1,33	0,249
Аборты в анамнезе	83	55,3	56	37,3	9,77	0,002

ИППП	67	44,7	17	11,3	9,03	<0,001
------	----	------	----	------	------	--------

\*U критерий Манна-Уитни

Группы не различались по количеству женщин, находящихся в постменопаузе, по возрасту менархе и длительности менструации ( $p>0,05$ ). В I группе статистически больше женщин с ИППП ( $p<0,001$ ), абортами в анамнезе ( $p=0,002$ ), половой дебют у них был в более раннем возрасте, чем в группе амбулаторного приема ( $p<0,001$ ).

Отдельно было проанализировано использование различных методов контрацепции в группах (рисунок 4).



\*  $p<0,05$

Рисунок 4 - Использование методов контрацепции в I и II группах (n=300)

Полученные данные свидетельствуют, что женщины I группы реже применяли барьерный метод ( $p=0,002$ ) и чаще использовали в качестве контрацепции ВМС ( $p<0,001$ ). В обеих группах женщины редко использовали КОК ( $p=0,196$ ) и выбирали в качестве метода контрацепции прерванный половой акт ( $p=0,351$ ).

Среди женщин II группы 60,7% (91/150) отрицали наличие хронических заболеваний, в I группе - 18,0% (27/150),  $p<0,001$ . Заключение женщины, в отличие от пациенток амбулаторного приема, чаще оценивали состояние своего

здоровья как удовлетворительное и плохое ( $p < 0,001$ ). Отдельно следует отметить, что среди женщин I группы 33,3% (50/150) являются ВИЧ-инфицированными, тогда как во II группе таких пациенток не зарегистрировано.

Таким образом, пациентки I и II групп не имеют статистически значимых различий по возрасту, росту, весу. Однако женщины, находящиеся в местах лишения свободы, имеют низкий уровень образования, ранний половой дебют, реже используют барьерные методы контрацепции и чаще имеют отягощенный акушерско-гинекологический анамнез.

*Сравнительная характеристика III и IV групп.*

При сравнении возраста пациенток установлено, что женщины III группы были достоверно младше пациенток IV группы ( $p < 0,001$ ). Данные представлены в таблице 11.

Таблица 11 - Сравнительная характеристика III и IV групп (n=459)

	III группа (n=153)	IV группа (n=306)	p
Возраст, лет	34,6 ± 8,7	37,4 ± 8,7	<0,001
Рост, см.	165,1±7,0	164,3±6,2	0,587
Вес, кг.	65,2±13,8	65,1±13,2	0,764

Средний возраст пациенток III группы составил 34,6 ± 8,7 лет, IV группы - 37,4±8,7 лет ( $p < 0,001$ ). По показателям роста и веса группы не имели статистически значимых различий ( $p = 0,587$  и  $p = 0,764$  соответственно). Уровень образования в группах представлен в таблице 12.

Таблица 12 - Уровень образования среди женщин исследуемых групп

Признак	III группа (n=153)		IV группа (n=306)		$\chi^2$	p
	Абс.	%	Абс.	%		
Начальное	1	0,6	4	1,3	*	0,460
Среднее	69	45,1	103	33,7	5,7	0,017
Высшее	83	54,3	197	64,4	4,4	0,036

\*точный критерий Фишера

При анализе уровня образования между группами были выявлены статистически значимые различия, так в III группе высшие учебные заведения окончила половина опрошенных (54,3%), тогда как в IV группе - 64,4 % ( $p=0,036$ ). Некоторые особенности гинекологического анамнеза женщин обеих групп представлены в таблице 13.

Таблица 13 - Характеристика гинекологического анамнеза женщин III и IV групп (n=459)

Признак	III группа (n=153)		IV группа (n=306)		p
	M±σ		M±σ		
Возраст менархе, лет	13,3±1,6		13,3±1,4		0,930
Длительность менструации, дни	4,9±1,4		4,7±1,3		0,178
Возраст начала половой жизни, лет	17,8±2,1		18,6±2,3		<0,001

Установлено, что группы не имели различий по возрасту менархе и длительности менструации ( $p=0,930$  и  $p=0,178$  соответственно). У пациенток III группы половой дебют отмечен в возрасте 17,8±2,1 года, в IV группе - 18,6±2,3 года ( $p<0,001$ ). Использование методов контрацепции представлено в таблице 14.

Таблица 14 - Использование методов контрацепции в III и IV группах (n=459)

Метод контрацепции	III группа (n=153)		IV группа (n=306)		$\chi^2$	p
	Абс.	%	Абс.	%		
Барьерный	35	22,9	83	27,1	0,96	0,327
Прерванный половой акт	83	54,2	156	51,0	0,44	0,507
КОК	17	11,1	37	12,1	0,09	0,764
ВМС	18	11,8	30	9,8	0,42	0,517

Среди методов контрацепции женщины обеих групп предпочитали прерванный половой акт (более 50% опрошенных). На 2 месте - барьерная

контрацепция, реже использовали ВМС и КОК. Различия в выборе метода контрацепции между группами статистически не значимы ( $p>0,05$ ).

Сравнительная характеристика продемонстрировала, что женщины с ВПЧ инфекцией были моложе, имели более низкий уровень образования и ранний половой дебют по сравнению с группой женщин, не инфицированных ВПЧ-ВР.

*Сравнительная характеристика V и VI групп.*

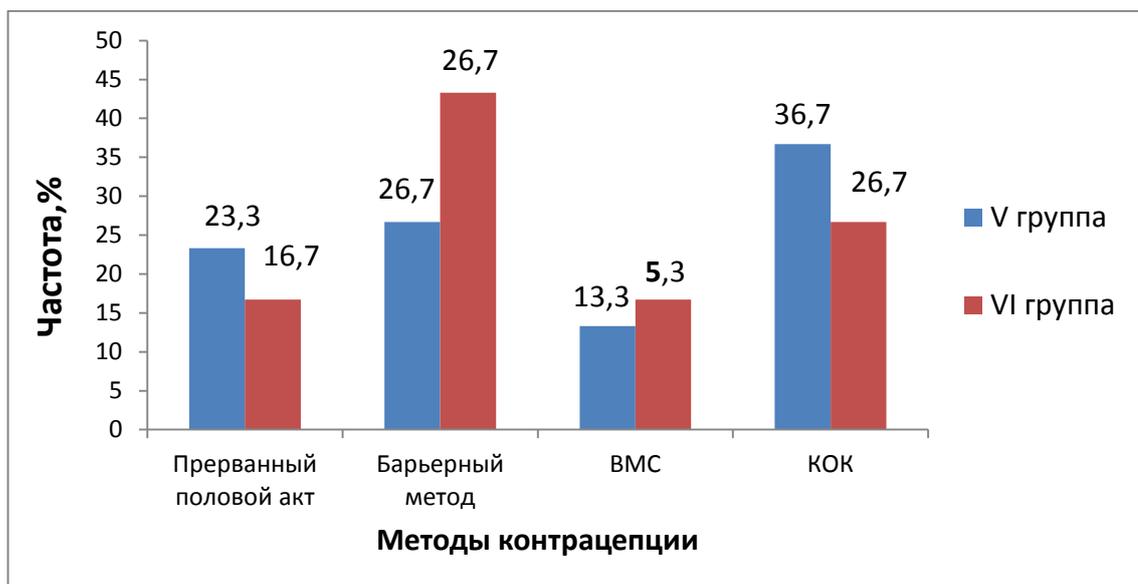
Средний возраст женщин V группы составил  $31,7 \pm 8,4$  лет, VI -  $35,0 \pm 8,5$  лет ( $p=0,081$ ). Общая характеристика групп приведена в таблице 15.

Таблица 15 - Общая характеристика V и VI групп (n=60)

Признак	V группа (n=30)	VI группа (n=30)	p
Возраст, лет	$31,7 \pm 8,4$	$35,0 \pm 8,5$	0,081
Рост, см.	$164,9 \pm 6,0$	$165,0 \pm 7,2$	0,872
Вес, кг.	$60,7 \pm 9,2$	$64,0 \pm 10,9$	0,432

Группы не имели статистически значимых различий по возрасту ( $p=0,081$ ), росту ( $p=0,872$ ) и весу ( $p=0,432$ ). При анализе гинекологического анамнеза установлено, что средний возраст менархе у женщин V группы составил  $13,1 \pm 1,2$  лет, среди женщин VI группы -  $13,1 \pm 1,4$  лет ( $p=0,769$ ).

Данные по применяемым методам контрацепции также не имели статистически значимых различий между группами ( $p>0,05$ ) (рисунок 5).



\* $p>0,05$

### Рисунок 5 - Использование методов контрацепции в V и VI группах (n=60)

При анализе паритета выяснено, что беременности были у 60% (18/30) женщин V группы и 70% (21/30) женщин VI группы ( $\chi^2 = 0,29$ ;  $p=0,590$ ). По количеству родов и абортных значимых различий не выявлено ( $p>0,05$ ). В целом между пациентками V и VI группы статистически значимых отличий не обнаружено.

## 2.2. Методы исследования

### Клинический метод.

Каждому участнику был присвоен индивидуальный порядковый номер. Клинико-anamnestические данные собраны с помощью специально разработанной для научного исследования анкеты, состоящей из 3 разделов:

1) Общая часть. Паспортные данные, возраст, рост, вес, образование, семейное положение, профессиональная деятельность и наличие вредных привычек.

2) Гинекологический анамнез. В данный раздел были включены вопросы, касающиеся характера менструального цикла, половой жизни, используемых методов контрацепции, количества беременностей, родов, абортных и выкидышей. Отмечалось наличие в анамнезе гинекологических заболеваний, ИППП, оперативных вмешательств и применение спринцевания.

3) Специальная часть. В данный раздел были включены вопросы относительно осведомленности пациенток о ВПЧ и цитологическом скрининге, оценивалось наличие жалоб на кровянистые выделения после полового акта, боли внизу живота и обильные выделения из половых путей. Также заданы вопросы о любых манипуляциях, проведенных на шейке матки (выскабливание, биопсия, деструктивные методы лечения, наложение швов на шейку матки во время беременности и после родов).

Помимо основных разделов анкетирование включало в себя вопросы об оценке общего самочувствия, наличии хронических заболеваний респондента и онкологических заболеваний у близких родственников.

При объективном обследовании оценивали рост, вес, телосложение и состояние молочных желез. Гинекологический осмотр начинался с оценки состояния наружных половых органов. Осмотр влагалища и шейки матки проводился при помощи одноразового зеркала Куско, оценивали характер, консистенцию и цвет влагалищных выделений. При осмотре шейки матки обращали внимание на ее величину, форму и наличие патологических изменений на эктоцервиксе. После взятия материала для лабораторных исследований и проведения расширенной кольпоскопии проводилось бимануальное влагалищное исследование (оценивалась форма, величина, положение, подвижность матки, болезненность при пальпации и наличие патологических изменений придатков матки).

#### **Цитологическое исследование.**

В рамках исследования проведено взятие материала из цервикального канала для традиционного и жидкостного цитологического исследований. Для приготовления традиционного препарата после введения одноразового гинекологического зеркала избыток слизи с влагалищной части шейки матки убран с помощью марлевого тампона. Шпатель Эйра бережно вводился в наружный зев шейки матки, затем совершалось круговое вращение на 360 градусов (рисунок 6).



Рисунок 6 - Техника взятия материала с помощью шпателя Эйра

Данный способ позволяет забрать достаточное количество материала для исследования. Шпатель аккуратно извлекали и одним линейным движением, равномерно распределяли полученный материал тонким слоем на промаркированном предметном стекле, занимая 2/3 его поверхности. Фиксацию

препарата осуществляли высушиванием на воздухе. Окраска проводилась по Романовскому-Гимзе (рисунок 7).



Рисунок 7 - Цитологический препарат после высушивания и окраски по Романовскому-Гимзе

Взятие материала для жидкостного цитологического исследования проводилось с помощью цитощетки «ДиаСкрин». После введения головки цитощетки в наружный зев шейки матки и прижатия щетки к поверхности эктоцервикса, совершалось 5 круговых вращений: три по часовой стрелке и два против часовой стрелки. После извлечения головку щетки с материалом отсоединяли от ручки и погружали в контейнер с жидкой консервирующей средой. Преимуществом данного метода является то, что исследуемый материал помещается в специальный стабилизирующий раствор, который обеспечивает его сохранность без изменения морфологических и иммуноцитохимических свойств. Интерпретация результатов цитологических методов исследования проводилась согласно классификации Бетстеда (The Bethesda system, TBS, 2001 г.):

**NILM** - интраэпителиальные изменения и злокачественные процессы отсутствуют.

**ASCUS** - атипичные клетки плоского эпителия неясного значения.

**LSIL** - интраэпителиальные изменения плоского эпителия низкой степени (LSIL объединяет цитологические изменения, указывающие на слабую дисплазию (CIN 1) и вызванные ВПЧ морфологические изменения - койлоцитоз).

**HSIL** - интраэпителиальные изменения плоского эпителия высокой степени (HSIL включает умеренную дисплазию (CIN 2), тяжелую дисплазию (CIN 3) и карциному in situ).

Характеристика CIN (цитологическая/гистологическая): увеличение ядер, увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения, ядерный плеоморфизм, гиперхромазия, увеличение количества митозов (в том числе аномальных). Для

градации LSIL/HSIL учитывается степень дискариоза (относительно подобных же зрелых нормальных клеток оценивается увеличение ядер, хромазия ядер, текстура хроматина, неравномерность ядерной оболочки). LSIL характеризуется дискариозом легкой степени, тогда как HSIL - средней и тяжелой степени.

Примеры цитограмм с заключением представлены на рисунках 8 и 9.

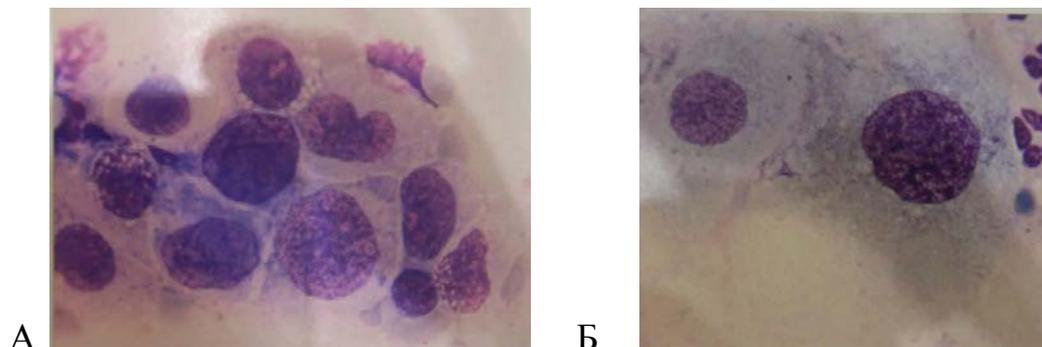


Рисунок 8 - HSIL. А – клетки парабазального типа с выраженным дискариозом: ядра укрупнены, неправильной формы, с неровным контуром, хроматин грубозернистый, распределен неравномерно. Б – клетки промежуточного типа с умеренным дискариозом.

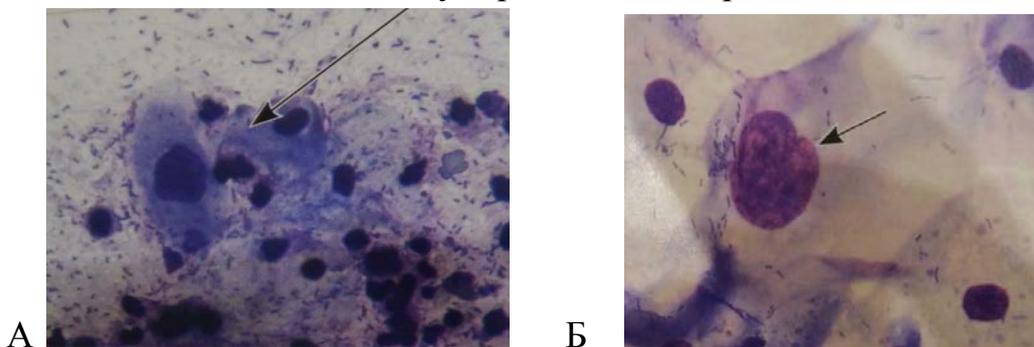


Рисунок 9 - LSIL. А - Клетки с поверхности эпителиального пласта: зрелые клетки с атипией ядер (x400). Б – клетки плоского эпителия с легким дискариозом: ядро увеличено, неправильной формы, контуры неровные, хроматин с участками конденсации (x 1000)

### **ВПЧ-тестирование.**

Материал для ВПЧ-тестирования был взят при помощи двух методик:

1. Взятие материала исследователем. При помощи урогенитального зонда (тип А) произведен забор материала из цервикального канала (предварительно марлевым тампоном удалена слизь с поверхности шейки матки). Полученный

материал на головке зонда помещен в пробирку типа «Эпендорф» с транспортной средой.

2. Взятие материала самостоятельно женщиной. Каждой пациентке была выдана подробная инструкция применения устройства для самостоятельного взятия вагинального отделяемого Qvintip (AproviX AB, Швеция). В набор для самостоятельного взятия образца входит пластиковая палочка с тампоном на конце и пластиковая пробирка с индивидуальным идентификационным номером (рисунок 10).



Рисунок 10 - Устройство для самостоятельного взятия вагинального отделяемого

Инструкция по применению:

1. Выньте палочку из упаковки и держите ее за синнюю часть.
2. Во время взятия образца Вы можете находиться в положении стоя или лежа. Не сгибайте палочку во время введения во влагалище и извлечения. Аккуратно введите палочку во влагалище до упора (примерно на 10 см) и совершите одно вращательное движение, далее, не сгибая палочку, извлеките ее из влагалища.
3. Дайте тампону подсохнуть в течение одной минуты. Следите за тем, чтобы белая часть палочки ни к чему не прикасалась.
4. Опустите белую часть палочки в пробирку. Согните палочку так, чтобы белая часть отломилась и упала в пробирку.
5. Закройте пробирку крышкой и верните ее акушеру-гинекологу.

Материал, согласно инструкции, помещался в сухую промаркированную пробирку. Оба образца исследованы в одной лаборатории, одним лаборантом и в одинаковых условиях.

Выявление и дифференциация 12 генотипов ВПЧ-ВР (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59-й) проведены с помощью тест-системы производства ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ»- РеалБест ДНК ВПЧ ВКР скрин и генотип (комплект № 1) с использованием метода ПЦР в режиме реального времени на регистрирующем планшетном амплификаторе "CFX-96" производства фирмы "Bio-RaD", США.

Принцип анализа основан на регистрации процесса амплификации выбранного фрагмента ДНК, заключающегося в повторяющихся циклах: температурная денатурация, отжиг праймеров с комплиментарными последовательностями, достройка полинуклеотидных последовательностей с этих праймеров Таq ДНК-полимеразой. В основе регистрации процесса амплификации лежит измерение сигналов флуоресценции в каждом цикле ПЦР. Увеличение сигналов флуоресценции происходит благодаря использованию гибридизационного ДНК-зонда, специфичного для выбранного участка ДНК возбудителя инфекции, который в ходе реакции связывается с одной из цепей ДНК, обеспечивая также дополнительную специфичность метода. ДНК-зонд содержит на 5'-конце флуоресцентный краситель, а на 3'-конце – гаситель флуоресценции, значительно снижающий интенсивность флуоресценции. В ходе полимеразного синтеза комплементарной цепи, благодаря 5'-3'-нуклеазной активности Таq-полимеразы, зонд расщепляется с 5'-конца и происходит разобщение красителя и гасителя, приводящее по мере накопления продукта реакции к возрастанию сигнала флуоресценции. При этом измеряемая интенсивность флуоресценции зависит от количества образовавшихся специфических ампликонов и динамика нарастания флуоресценции определяется исходным количеством ДНК возбудителя инфекции в образце. В анализируемых образцах дополнительно оценивается содержание ДНК гена HMBS человека с целью валидации качества забора материала и повышения достоверности результатов количественного определения ВПЧ - ВР.

### **Расширенная кольпоскопия.**

В основе расширенной кольпоскопии лежит визуальное сканирование тканей под микроскопом, оценка различной реакции нормальных и патологически

измененных тканей в ответ на обработку определенными медикаментозными средствами, уточнение характера тканей и сосудов при осмотре через фильтры. В рамках настоящего исследования кольпоскопия проводилась с помощью бинокулярного кольпоскопа «ЭКС-1М» с цифровой видеосистемой (Белоруссия). Каждой пациентке проведены пробы с 3% раствором уксусной кислоты и 5% раствором Люголя (проба Шиллера). Кольпоскопические данные всех пациенток зарегистрированы графически и внесены в протокол кольпоскопии.

Полученные данные были интерпретированы согласно классификации кольпоскопических терминов, одобренной на IV Всемирном конгрессе IFSCS, прошедшем в Рио-де-Жанейро в июле 2011 года (таблица 16).

Таблица 16- Международная классификация кольпоскопических терминов

Общая оценка	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Удовлетворительная кольпоскопия (стык многослойного плоского и цилиндрического эпителия визуализируется)</li> <li>• Неудовлетворительная кольпоскопия (стык многослойного плоского и цилиндрического эпителия не визуализируется).</li> <li>• Зона трансформации тип 1, 2, 3</li> </ul>
Нормальная кольпоскопическая картина	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Многослойный плоский эпителий (оригинальный) <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Зрелый</li> <li>✓ Атрофичный</li> </ul> </li> <li>• Цилиндрический эпителий <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Эктопия</li> </ul> </li> <li>• Метапластический плоский эпителий <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Наботовы кисты</li> <li>✓ Открытые выводные протоки желез</li> </ul> </li> <li>• Децидуоз при беременности</li> </ul>
Аномальные кольпоскопические картины	<p><u>Степень 1 (слабовыраженное поражение).</u></p> <p>Тонкий ацетобелый эпителий с неровными, нечеткими краями. Нежная мозаика. Нежная пунктация.</p>
	<p><u>Степень 2 (выраженное поражение).</u></p> <p>Плотный ацетобелый эпителий с четкими контурами. Быстрое появление ацетобелого эпителия. Валикообразный ободок вокруг выводных протоков желез (крипт). Грубая мозаика. Грубая</p>

	пунктация. Внутри поражения - контуры более плотного ацетобелого участка. Признак бугристости (гребня).
	<u>Неспецифические признаки.</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Лейкоплакия (кератоз, гиперкератоз)</li> <li>• Эрозия</li> <li>• Проба Шиллера: йодпозитивное/ йоднегативное.</li> </ul>
	<u>Подозрение на инвазию</u> Атипические сосуды. Дополнительные признаки: "ломкие" сосуды; неровная поверхность; экзофитное поражение; области некроза, изъязвления.
Другие кольпоскопические картины	Врождённая зона трансформации. Кондилома. Полип. Воспаление. Стеноз. Врождённая аномалия. Состояние после лечения. Эндометриоз.

Также производилась оценка локализации поражения: в зоне трансформации или вне зоны трансформации, локализация поражений по часам условного циферблата и оценка размеров поражения (рисунок 11).



Рисунок 11 - Локализация поражения на шейке матки

Примеры некоторых аномальных кольпоскопических признаков представлены на рисунках 12-15.

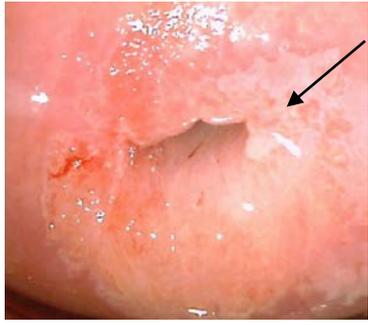


Рисунок 12 - Нежный АБЭ

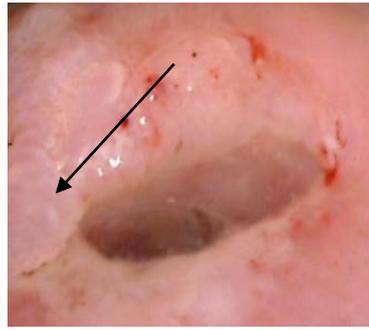


Рисунок 13 - Признак гребня

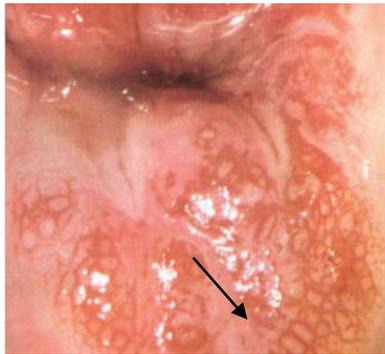


Рисунок 14 - Грубая мозаика.

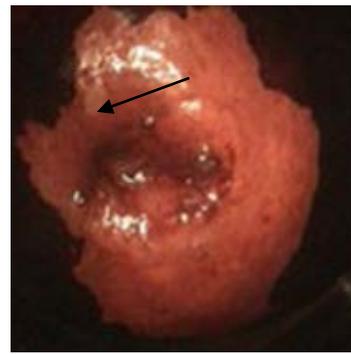


Рисунок 15 - Йоднегативная зона

### **Гистологическое исследование биоптата шейки матки (n=82).**

Биопсия шейки матки - взятие небольшого объема ткани влагалищной части шейки матки для гистологического исследования с диагностической целью. Цель биопсии – морфологическая верификация предполагаемого клинического диагноза. Техника проведения прицельной биопсии: в асептических условиях обнажена шейка матки, выполнена расширенная кольпоскопия, с помощью пробы Шиллера выявлена йоднегативная зона для определения наиболее подозрительного участка, биоптат был забран с захватом здоровой ткани по границе измененного участка. Взятие материала осуществлялось аппаратом «Фотек» в режиме «резание» электродом-петлей на мощности 50-70 Вт. В случае наличия множественных патологических очагов взятие материала осуществлялось из нескольких точек. При развитии капиллярного кровотечения из области взятия биоптата осуществлялась коагуляция данного участка при помощи шарикового электрода. Гистологическое исследование биоптата выполнено в «Кемеровском областном патологоанатомическом бюро» (зав. отделением к.м.н. Н.Е. Вержбицкая), расположенном на базе ГБУЗ Кемеровской

области «Областной клинический онкологический диспансер». Приготовление препарата для гистологического исследования проводилось по общепринятой схеме в несколько этапов: фиксация, промывание, обезвоживание, заливка в парафин, изготовление срезов на микротоме и окрашивание. При CIN1 изменения охватывают не более 1/3 толщины эпителия, при CIN2 половину, при CIN3 поражается свыше 2/3. Также CIN3 характеризуется появлением аномальных митозов и наличием гиперхромных ядер клеток (рисунок 16).

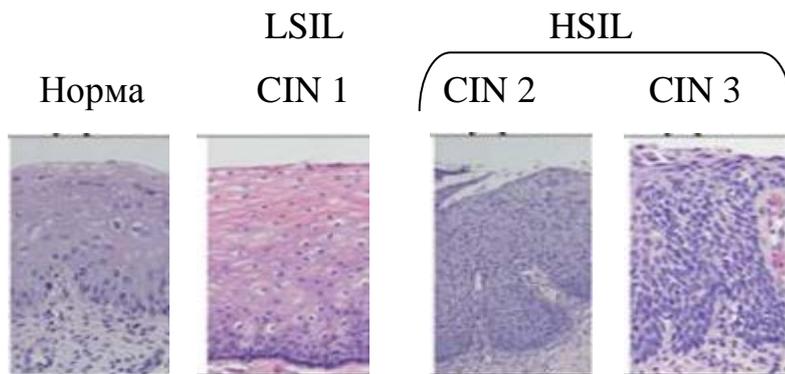


Рисунок 16 - Норма и патология при гистологическом исследовании

Резюме. Методом ПЦР исследованы образцы, полученные от 560 пациенток, традиционным цитологическим методом – 300 образцов, жидкостной цитологией – 300 образцов, расширенная кольпоскопия проведена 300 пациенткам, гистологическим методом исследованы 82 образца.

### 2.3. Статистическая обработка данных

Начальный этап статистической обработки полученной информации произведен с использованием программы Microsoft Office Excel 2013 для работы с электронными таблицами (академическая лицензия Open License 62007606). С использованием данной программы осуществлялось формирование базы данных, включающей информацию о каждой исследуемой женщине. На основе сформированной базы данных проводились проверка, сортировка и кодирование (шифровка) полученной информации. В процессе следующего этапа обработки информации формировались сводные таблицы. Для наглядного изображения материалов исследования применялись различные виды диаграмм.

Для доказательства статистической значимости результатов исследования использовался пакет прикладных программ IBM SPSS Statistics Base Campus Edition Campus Value Unit License v. 24 (лицензионный договор № 20160805-1 от 30.08.2016 с ЗАО «Predictive Solutions»).

Для представления качественных признаков использовали относительные показатели (доли, %). Количественные данные статистики представлены в виде средних значений ( $M$ ) и их стандартных отклонений ( $\delta$ ), медианы ( $Me$ ).

Статистическая обработка информации строилась с учетом характера распределения полученных данных. Характер распределения переменных величин в рассматриваемых совокупностях определялся с помощью критерия Шапиро-Уилка. Полученные данные не соответствовали нормальному распределению, поэтому для определения статистической значимости различий сопоставляемых совокупностей использовались непараметрические критерии оценки результатов исследования. Для изучения изменения данных в динамике (на сопряженных совокупностях) и определения статистической значимости различий использовался критерий Вилкоксона. Для оценки статистической значимости в группах сравнения (на несопряженных совокупностях) применялся критерий Манна-Уитни.

Для оценки статистической значимости качественных признаков использовали анализ таблиц сопряженности (четырёхпольная таблица) - критерий  $\chi^2$  Пирсона (таблица 17).

Таблица 17 - Четырёхпольная таблица для расчета критерия  $\chi^2$

	Исход есть (1)	Исхода нет (0)	Всего
Фактор риска есть (1)	A	B	A + B
Фактор риска отсутствует (0)	C	D	C + D
Всего	A + C	B + D	A + B + C + D

При анализе данной таблицы в каждой из ячеек должны быть не менее 10 наблюдений. В случае, когда одно из значений составляет от 5 до 9, критерий  $\chi^2$  рассчитывался с поправкой Йейтса. При частотах меньше 5 применялся точный метод Фишера - односторонний тест. При критическом уровне значимости  $p < 0,05$ , различия считались статистически значимыми. При использовании точного метода Фишера значение, полученное в ходе расчета критерия, соответствует точному значению уровня значимости  $p$ .

Сравнение относительных частот в двух группах проводилось путем сравнения 95% доверительного интервала (95% ДИ). Если ДИ не перекрываются, то различия частот можно считать статистически значимыми (с уровнем значимости 0,05). Если интервалы перекрываются, то различия считаются статистически не значимыми. Эффект воздействия каждого фактора риска ВПЧ инфицирования оценивался по показателю отношения шансов (OR).

OR вычисляется с использованием следующей формулы:

$OR = AD/BC$ , где А – число лиц из группы, инфицированных ВПЧ, имеющих изучаемый признак; С – не имеющих изучаемый признак; В – число лиц из группы без ВПЧ инфекции, имеющих изучаемый признак; D – не имеющих изучаемый признак. Для определения уровня статистической значимости использовался критерий  $\chi^2$  для четырехпольной таблицы.

Для прогнозирования наступления события по имеющимся клиничко-анамнестическим данным в конкретном случае (произойдет или не произойдет событие) проведен логистический регрессионный анализ. Формула для расчета вероятности наступления события для некоторого случая представлена ниже.

$$p = 1 / (1 + e^{-z}),$$

где  $z = b_1 * x_1 + b_2 * x_2 + \dots + b_n * x_n + a$ ,

$x$  – значения независимых переменных;  $b$  – коэффициенты, расчет которых является задачей логистической регрессии;  $a$  – некоторая константа.

Если  $p < 0,5$  можно предположить, что событие не наступит; при  $p = 0,5-1,0$  - событие наступит.

Для определения диагностической ценности методов в выявлении СИЛ и РШМ определялись такие показатели, как:

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

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

3.PPV - вероятность наличия заболевания при положительном (патологическом) результате теста.

4.NPV - вероятность отсутствия болезни у лиц с отрицательным результатом теста.

5.Отношение правдоподобия для положительного результата теста (ОП+) показывает, во сколько раз вероятность положительного результата теста у больных больше, чем у здоровых.

6. Отношение правдоподобия для отрицательного результата теста (ОП-) показывает, во сколько раз вероятность отрицательного теста у больных больше, чем у здоровых.

Формулы для расчетов представлены ниже:

$$\text{Чувствительность} = \frac{a}{a + c}$$

$$\text{Специфичность} = \frac{d}{b + d}$$

$$\text{PPV} = \frac{a}{a + b}$$

$$\text{NPV} = \frac{d}{c + d}$$

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

b - здоровые, имеющие положительный результат теста (ложноположительные);

c - больные, не выявленные с помощью теста (ложноотрицательные);

d - здоровые, имеющие отрицательный результат теста (подлинноотрицательные).

$$(\text{ОП}+) = \frac{\text{Чувствительность}}{1 - \text{Специфичность}}$$

$$(OP-) = \frac{1 - \text{Чувствительность}}{\text{Специфичность}}$$

Чем больше значение «ОП+», тем сильнее связь между положительным результатом теста и заболеванием. Чем ближе значение «ОП -» к нулю, тем больше снижение вероятности наличия заболевания. При ОП=1 тест считается неинформативным. Более подробная интерпретация приведена в таблице 18.

Таблица 18 - Интерпретация результатов отношения правдоподобия

ОП	Интерпретация
> 10	Убедительное увеличение вероятности заболевания
5 - 10	Умеренное увеличение вероятности заболевания
2 - 5	Небольшое увеличение вероятности заболевания
1 - 2	Минимальное увеличение вероятности заболевания
1	Нет никаких изменений в вероятности заболевания
0.5 - 1.0	Минимальное снижение вероятности заболевания
0.2 - 0.5	Небольшое снижение вероятности заболевания
0.1 - 0.2	Умеренное снижение вероятности заболевания
< 0.1	Убедительное снижение вероятности заболевания

Также была проведена оценка согласованности между тестами: определен процент согласия и коэффициент согласованности между исследованиями – каппа Коэна (k). Данные показатели были рассчитаны при помощи Cohen's Kappa Index Value Calculation.

Интерпретация полученных значений каппы Коэна:

- 0.01 – 0.20 небольшое соглашение
- 0.21 – 0.40 умеренное соглашение
- 0.41 – 0.60 хорошее соглашение
- 0.61 – 0.80 существенное соглашение
- 0.81 – 1.00 почти идеальное или идеальное соглашение

При значении  $k \geq 0,81$  согласованность между тестами считается идеальной.

### ГЛАВА 3. ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ И ФАКТОРЫ РИСКА ИНФИЦИРОВАНИЯ ВПЧ ВЫСОКОГО ОНКОГЕННОГО РИСКА У ЖЕНЩИН, НАХОДЯЩИХСЯ В МЕСТАХ ЛИШЕНИЯ СВОБОДЫ, И ПАЦИЕНТОК АМБУЛАТОРНОГО ПРИЕМА

#### 3.1. Частота встречаемости и особенности ВПЧ высокого канцерогенного риска у женщин, находящихся в местах лишения свободы, и пациенток амбулаторного приема

Для выявления частоты встречаемости ВПЧ-ВР были обследованы 300 женщин в возрасте от 25 до 59 лет (I группа – 150 женщин, находящихся в местах лишения свободы, II группа – 150 пациенток амбулаторного приема). Каждой женщине было проведено ВПЧ-тестирование. Для взятия материала было использовано две методики: забор материала самостоятельно женщиной при помощи устройства Qvintip и взятие материала врачом урогенитальным зондом. Средний возраст обследованных женщин в I группе составил  $37,3 \pm 8,0$  лет, во II группе -  $36,7 \pm 9,8$  лет ( $p=0,242$ ).

По данным ВПЧ - тестирования установлено, что 31,3% (94/300) являются ВПЧ инфицированными. Удельный вес женщин, инфицированных ВПЧ-ВР, по данным обеих методик взятия материала в I группе составил 36,7% (55/150), во II группе 39/150 - 26,0 % ( $p=0,046$ ). Данные представлены в таблице 19.

Таблица 19 - Частота встречаемости ВПЧ-ВР при взятии материала двумя  
методами

Метод забора материала	I группа (n=150)		II группа (n=150)		$\chi^2$	p
	Абс.	%	Абс.	%		
Всего	55	36,7	39	26,0	3,97	0,046
УЗ	46	30,7	36	24,0	1,68	0,195
Qvintip	45	30,0	38	25,3	0,82	0,365
Положительный результат при обоих способах забора	36	24,0	35	23,3	0,02	0,887

При сравнении количества случаев ВПЧ инфекции, выявленных по отдельным методам забора материала, достоверных различий не установлено ( $p>0,05$ ). Также была проанализирована возрастная характеристика среди ВПЧ инфицированных женщин обеих групп (таблица 20).

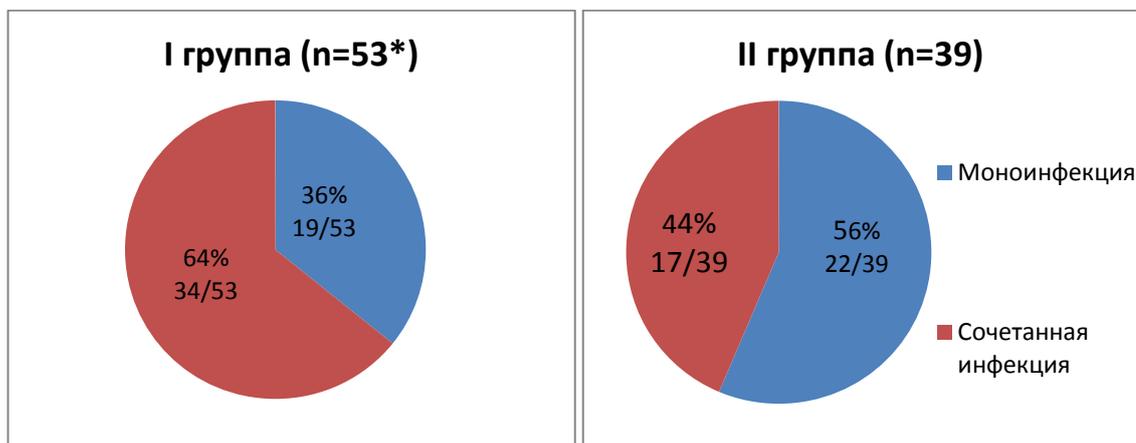
Таблица 20- Возрастные группы ВПЧ инфицированных женщин I и II групп

Возрастная группа	I группа (n=55)		II группа (n=39)		$\chi^2$	p
	Абс.	%	Абс.	%		
25-29	15	27,3	13	33,3	0,40	0,527
30-34	10	18,2	10	25,6	0,76	0,383
35-39	13	23,6	8	20,5	0,01	0,920
40-44	9	16,4	6	15,4	0,02	0,887
45-49	3	5,4	-	-	0,196*	0,196
50-54	3	5,4	-	-	0,196*	0,196
55-59	2	3,6	2	5,1	0,553*	0,553

\*точный критерий Фишера

Между группами не было выявлено статистически значимых различий по числу случаев ВПЧ инфицирования в различных возрастных группах ( $p>0,05$ ). В обеих группах ВПЧ чаще выявлен в возрасте 25-39 лет - 69,1% в I группе и 79,4% во II группе. У женщин II группы не было зарегистрировано ВПЧ в возрасте 45-54 лет, тогда как в I группе в данной категории выявлено 6 случаев инфицирования ( $p=0,196$ ).

По результатам генотипирования была выявлена как моно-, так и сочетанная инфекция (сочетание двух и более генотипов ВПЧ-ВР) в обеих группах (рисунок 17).



Примечание: \* в I группе не были протипированы 2 образца

Рисунок 17 - Частота встречаемости моно- и сочетанной инфекции в группах

Несмотря на то что в процентном отношении в I группе чаще встречалось сочетанная инфекция (64% против 44% во II группе), при расчете по критерию  $\chi^2$  выяснилось, что различия между группами статистически незначимы ( $\chi^2 = 3,84$ ;  $p=0,050$ ). Количество генотипов среди женщин исследуемых групп представлено на рисунке 18.

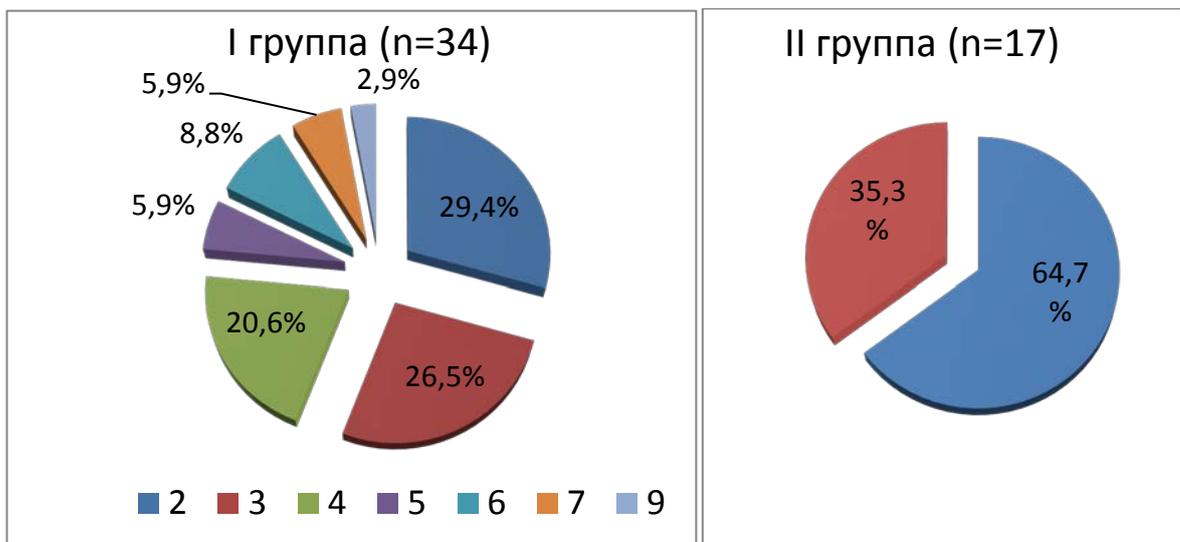
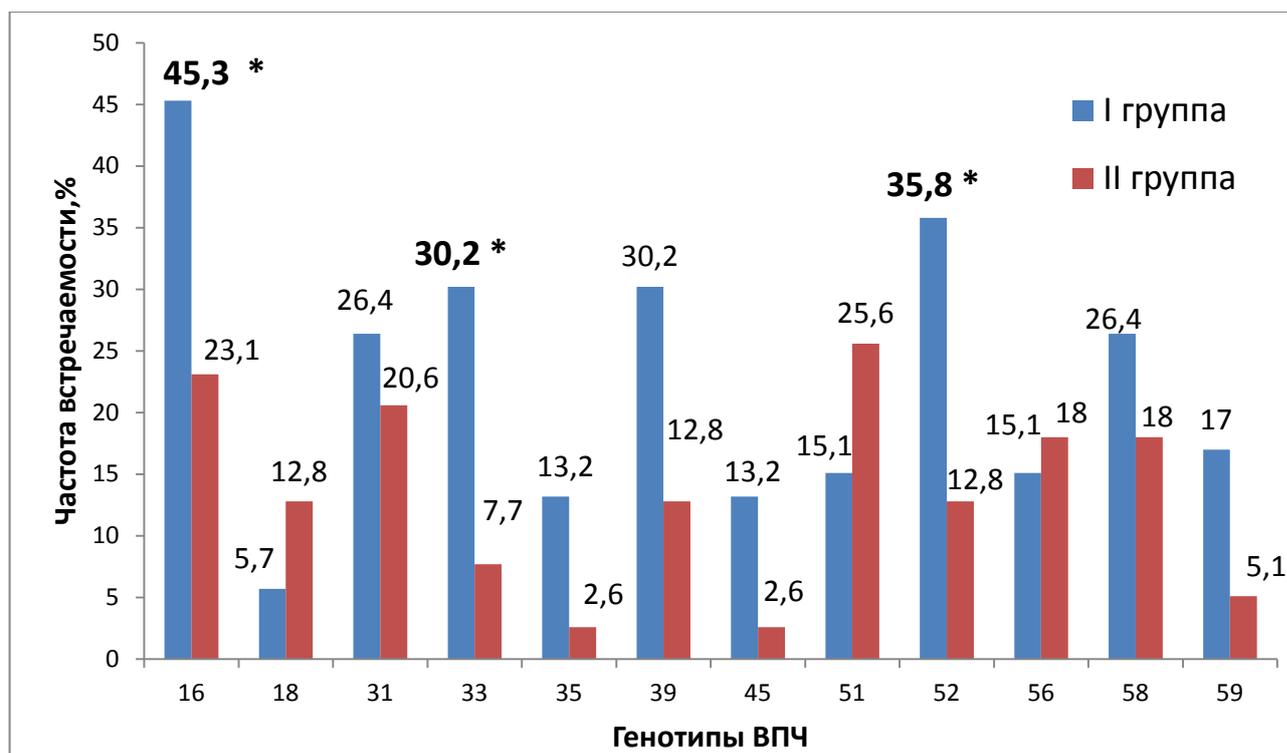


Рисунок 18 - Количество генотипов при сочетанной инфекции у женщин исследуемых групп

На рисунке видно, что почти половина женщин (44,1%) с коинфекцией из I группы были инфицированы одновременно  $\geq 4$  генотипами ВПЧ-ВР. В одном случае встретилось сочетание девяти генотипов (16, 31, 33, 39, 45, 51, 52, 56, 59-й типы ВПЧ). Во II группе в 64,7 % случаев (11/17) встречалось сочетание двух генотипов, а в 35,3% (6/17) - сочетание трех генотипов ВПЧ-ВР. В среднем среди заключенных женщин было обнаружено  $2,74 \pm 1,92$  генотипов, а в группе амбулаторного приема -  $1,59 \pm 0,75$  ( $p=0,004$ ).

Среди 53 женщин I группы, инфицированных ВПЧ-ВР, выявлено 145 генотипов ВПЧ-ВР, во II группе среди 39 инфицированных женщин - 63 генотипа. Результаты генотипирования в обеих группах продемонстрированы на рисунке 19.



\* $p < 0,05$

Рисунок 19 - Частота выявления различных генотипов ВПЧ-ВР у женщин I и II групп

Женщины I группы достоверно чаще были инфицированы 16 ( $p=0,005$ ), 33 ( $p=0,007$ ) и 52 ( $p=0,025$ ) генотипами ВПЧ-ВР. Во II группе чаще встречались ВПЧ 51 (25,6%), ВПЧ 16 (23,1%), ВПЧ 31 (20,6%), ВПЧ 56 (18%) и ВПЧ 58 (18%). Количество выявленных генотипов при моноинфекции представлено в таблице 21.

Таблица 21 - Распределение типов ВПЧ-ВР при моноинфекции среди женщин I и II групп

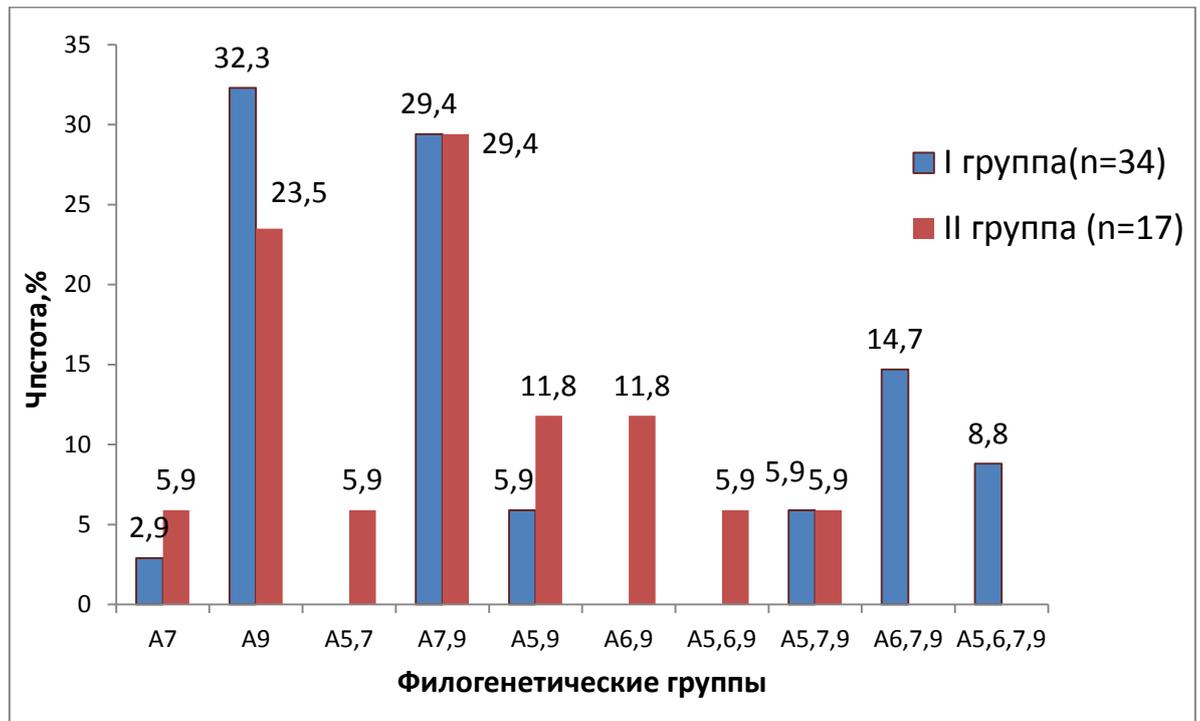
Генотипы	I группа (n=19)		II группа (n=22)		Точный критерий Фишера
	Абс.	%	Абс.	%	
16	5	26,3	4	18,2	0,400
18	-	-	2	9,1	0,282
31	2	10,5	3	13,6	0,572
33	1	5,3	-	-	0,463
35	1	5,3	1	4,5	0,718
39	2	10,5	1	4,5	0,444

45	2	10,5	-	-	0,208
51	1	5,3	5	22,7	0,128
52	2	10,5	1	4,5	0,444
56	-	-	3	13,6	0,144
58	2	10,5	2	9,1	0,639
59	1	5,3	-	-	0,463

Среди 19 женщин с моноинфекцией I группы, 16-й генотип выявлен у 26,3%; 31, 39, 45, 52, 58-й генотипы –10,5%; 33, 35, 51, 59-й генотипы –5,3%. Не выявлено 18 и 56-го генотипов.

Среди 22 женщин II группы чаще выявлялись: 51-й генотип - 22,7%, 16-й генотип - 18,2%, 31 и 33 –13,6%, 18 и 58-й – 9,1%, 35, 39 и 52-й генотипы - 4,5%. При моноинфекции не были диагностированы 33,45,59-й генотипы. Статистически значимых различий между группами по частоте встречаемости различных генотипов ВПЧ-ВР при моноинфекции не обнаружено ( $p>0,05$ ).

Полученные данные были отдельно проанализированы в отношении принадлежности к филогенетическим группам ВПЧ. К группе А7 относятся 18, 39, 45 и 59-й типы, А9 - 16, 31, 33, 35, 52 и 58-й типы, А5 -51-й тип и А6 - 56-й тип (рисунок 20).



\*  $p>0,05$

Рисунок 20 - Распределение типов ВПЧ-ВР по филогенетическим группам при сочетанной инфекции в обеих группах

При изучении частоты встречаемости генотипов ВПЧ в случае сочетанной инфекции установлено, что в обеих группах одинаково часто встречалось сочетание генотипов из А7, А9 (29,4%), а также сочетание генотипов из А5,А7 и А9 филогенетических групп (5,9%). Статистически значимых отличий между группами нет ( $p>0,05$ ). Сочетание генотипов из всех филогенетических групп (А5,6,7,9) отмечено только в I группе - 8,8 %.

Среди женщин I группы с сочетанной инфекцией 32,3% являются инфицированными ВПЧ из филогенетической группы А9 (16,31,33,35,52,58-й генотипы). Чаще всего одновременно встречаются 16, 33, 52 и 58-й генотипы ВПЧ, а также сочетание 16-го с 39-м и 52-м типами.

Во II группе чаще других встречается сочетание генотипов из А7 и А9 филогенетических групп (29,4%). В 5,9% случаев выявлено сочетание генотипов из А5,7 и А5,6,9 групп; в 11,8% - А 6,9 групп. Более чем в половине случаев коинфекции (58,8%) встречалось сочетание 16-го и 31-го генотипов с другими типами ВПЧ.

Распределение по филогенетическим группам при моноинфекции представлено в таблице 22.

Таблица 22 - Филогенетические группы ВПЧ при моноинфекции в I и II группах

Филогенетическая группа	I группа (n=19)		II группа (n=22)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
А 5	1	5,3	5	22,7	0,128
А 6	-	-	3	13,6	0,144
А 7	5	26,3	3	13,6	0,265
А 9	13	68,4	11	50,0	0,232

По соотношению филогенетических групп статистически значимых различий между исследуемыми группами не выявлено ( $p>0,05$ ). В обеих группах

чаще встречались представители из группы А9 (68,4% и 50,0%). В I группе не было зарегистрировано случаев инфицирования 56-м генотипом ВПЧ (А6).

Из 55 женщин с ВПЧ инфекцией 94,5% (52/55) курят или курили, тогда как в группе амбулаторного приема - 25,6 % (10/39) ВПЧ позитивных женщин ( $p < 0,001$ ). Особенности акушерско-гинекологического анамнеза представлены в таблице 23.

Таблица 23 - Особенности акушерско-гинекологического анамнеза ВПЧ инфицированных пациенток I и II групп

Признак	I группа (n=55)	95% ДИ	II группа (n=39)	95% ДИ	p
Возраст начала половой жизни, M±σ	17,0 ± 1,9	16,51-17,52	18,4±2,2	17,73-19,12	<0,001
Количество половых партнеров, M±σ	4,5 ± 3,5	3,64-5,57	3,5±1,8	2,90 - 4,01	0,201
Количество беременностей, M±σ	3,5±2,6	2,73-4,29	2,0±1,5	1,45- 2,62	0,002

Женщины, находящиеся в местах лишения свободы, статистически значимо раньше начинали половую жизнь ( $p < 0,001$ ) и имели большее количество беременностей ( $p = 0,002$ ). Из особенностей также следует отметить, что среди ВПЧ-инфицированных женщин I группы гораздо чаще отмечено наличие ИППП в анамнезе (67,3%), во II группе ИППП было отмечено только в 10,3% случаев ( $p < 0,001$ ). Структура заболеваемости ИППП в I группе проиллюстрирована на рисунке 21.

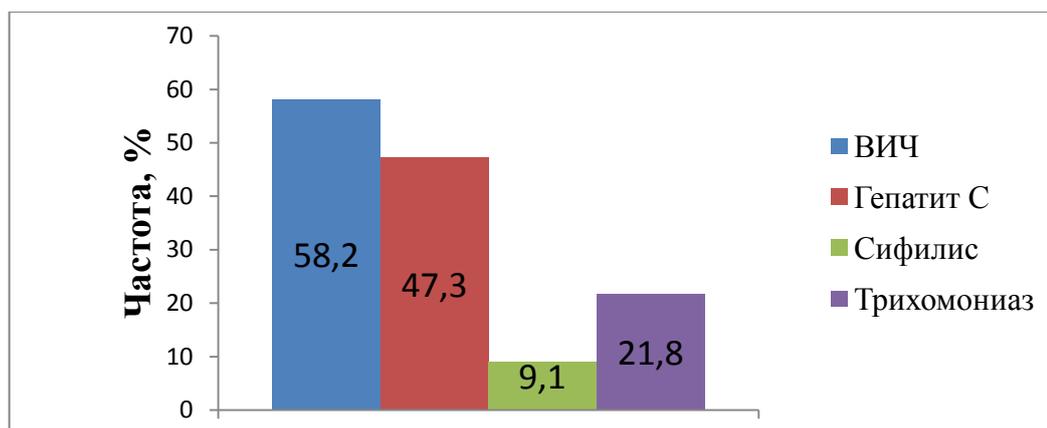


Рисунок 21 - Структура заболеваемости ИППП среди ВПЧ инфицированных женщин I группы

Респонденты I группы отрицали наличие в анамнезе хламидиоза и гонореи. Среди женщин II группы в 2 случаях был отмечен хламидиоз и в 2 случаях наличие в анамнезе, и хламидиоза, и трихомониаза. Во II группе отсутствовали такие ИППП, как ВИЧ, гепатит и сифилис.

Таким образом, частота встречаемости ВПЧ-ВР в I группе была выше, чем во II группе (36,7% и 26,0 % соответственно;  $p=0,046$ ). В обеих группах ВПЧ инфекция чаще была диагностирована в возрасте 25-39 лет. В I группе достоверно чаще были выявлены ВПЧ-ВР 16,52,33 генотипов ( $p<0,05$ ). Среди заключенных женщин чаще встречалось сочетание 4 и более генотипов, тогда как в группе женщин амбулаторного приема преобладала моноинфекция. В среднем среди заключенных женщин было обнаружено  $2,74\pm 1,92$  генотипов, а в группе амбулаторного приема  $1,59\pm 0,75$  ( $p=0,004$ ). В обеих группах превалировало сочетание генотипов из A7 и A9 филогенетических групп. Из особенностей женщин, находящихся в местах лишения свободы, стоит отметить высокую частоту ВИЧ-инфицирования, большее количество вредных привычек, ИППП, раннее начало половой жизни.

### 3.2. Особенности ВПЧ инфекции у женщин, инфицированных ВИЧ

При изучении особенностей ВПЧ-инфекции у заключенных женщин установлено, что 33,3% (50/150) инфицированы ВИЧ. Среди ВИЧ инфицированных женщин наркотической зависимостью страдали 92 % (46/50), у

72,0 % (36/50) диагностирован гепатит С. Препараты АРВТ принимали только 22 % (11/50) женщин.

У 58,2% (32/50) ВИЧ-инфицированных выявлен ВПЧ-ВР, что достоверно выше, чем в группе заключенных женщин без ВИЧ-инфекции ( $\chi^2=24,13$ ,  $p<0,001$ ). В таблице 24 приведены данные по сравнению клинико-анамнестических характеристик в группе ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациенток с ВПЧ инфекцией.

Таблица 24 - Сравнительная характеристика ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациенток, инфицированных ВПЧ

Признак	ВИЧ «+» (n=32)	ВИЧ «-» ( n= 23)	p
Возраст, М± σ	32,2±7,4	40,8±10,4	0,003
Возраст начала половой жизни, М± σ	16,4±1,5	17,1±1,5	0,066
Количество половых партнеров, М± σ	4,7±3,6	4,1±3,4	0,401
Курение, n(%)	32 (100,0)	20 (87,0)	0,067
Наркотическая зависимость, n(%)	28 (87,5)	4 (17,4)	<0,001
Возраст ≤ 29 лет	12 (37,5)	3 (13,0)	0,042
Половой дебют в возрасте ≤16 лет, n(%)	19 (59,4)	7 (30,4)	0,065
≥ 3 половых партнеров, n(%)	28 (87,5)	15 (65,2)	0,051
Использование барьерного метода контрацепции, n(%)	6 (18,7)	4 (17,4)	0,593

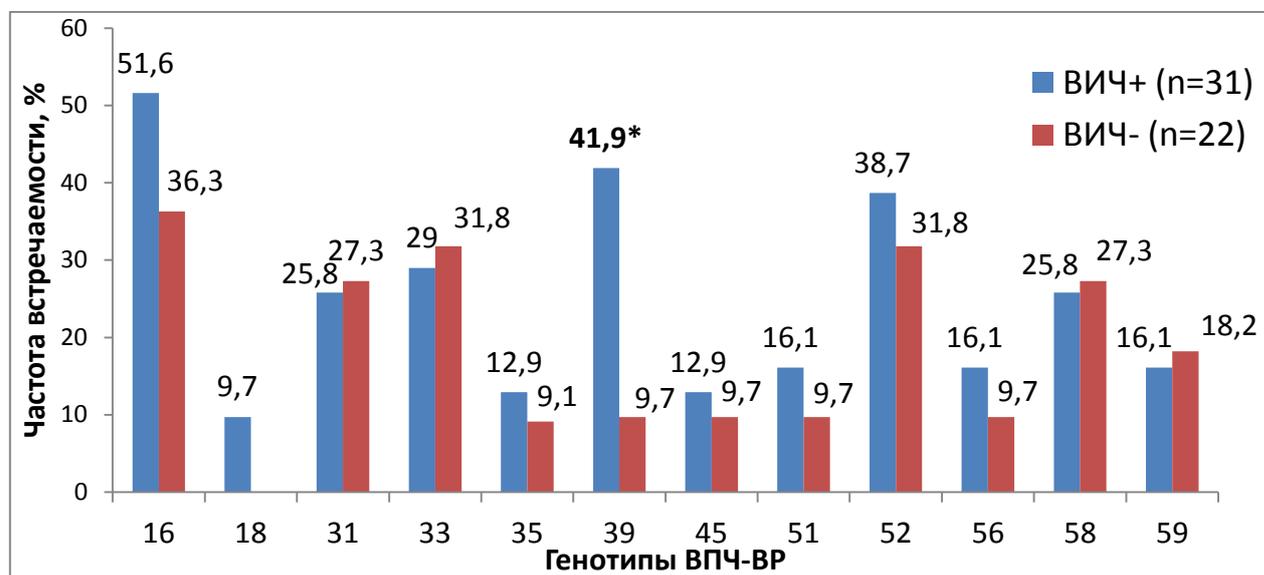
Установлено, что ВИЧ-позитивные женщины с ВПЧ инфекцией были достоверно моложе ( $p=0,003$ ) и статистически значимо чаще употребляли наркотики ( $p<0,001$ ). Группы не имели различий по частоте курения, использованию барьерного метода контрацепции, возрасту полового дебюта и количеству половых партнеров ( $p>0,05$ ).

При взятии материала исследователем ВПЧ выявлен у 87,5% (28/32) ВИЧ инфицированных женщин. После самостоятельного взятия мазка с помощью Qvintip результат аналогичный - 87,5%. При помощи обоих методов ВПЧ выявлен в 75% случаев. Процент согласия и коэффициент к представлены в таблице 25.

Таблица 25 - Выявление ВПЧ-ВР при взятии материала двумя методами в группе ВПЧ позитивных женщин, инфицированных ВИЧ

	Оба метода «+» n (%)	Оба метода «-» n (%)	Выявил только УЗ n (%)	Выявил только Qvintip n (%)	% согласия	k	95% ДИ
ВПЧ+ ВИЧ+ (n=32)	24 (75,0)	18 (56,2)	4 (12,5)	4 (12,5)	84,0	0,67	0,38-0,86

Процент согласия составил 84%. Уровень коэффициента k соответствует существенному согласию между тестами (k=0,67). Частота встречаемости генотипов ВПЧ-ВР представлена на рисунке 22.



\*p=0,026

Рисунок 22 - Частота встречаемости различных генотипов ВПЧ-ВР среди ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных женщин

Среди ВИЧ-инфицированных заключенных женщин преобладают 16 (51,6%), 39 (41,9%) и 52 (38,7%) генотипы, однако статистически значимо чаще встречался только ВПЧ 39 (p = 0,026).

Частота моноинфекции и сочетания нескольких генотипов ВПЧ-ВР между ВИЧ-позитивными и ВИЧ-негативными женщинами статистически значимо не отличалась ( $\chi^2=0,13$ ,  $p = 0,718$ ) (рисунок 23).

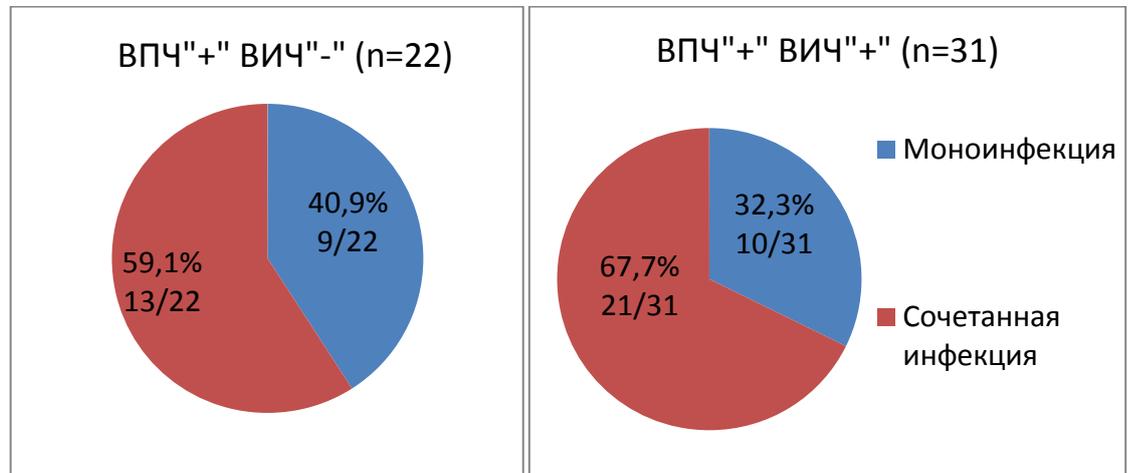


Рисунок 23 - Частота моно- и сочетанной инфекции у ВИЧ «+» и ВИЧ «-» женщин

Однако, при анализе количества генотипов у ВИЧ-инфицированных пациенток установлено, что сочетание 4-х и более генотипов статистически значимо выше (12/31), чем в группе ВПЧ позитивных женщин без ВИЧ-инфекции (3/22),  $p=0,043$ .

Из 32-х ВПЧ-позитивных женщин, инфицированных ВИЧ, наркотики употребляли 87,5%. При анализе стадий ВИЧ-инфекции установлено, что III стадия у 78,1% пациенток, IV - 21,9%. Следует отметить, что из 32-х ВИЧ+ ВПЧ+ женщин только 3 пациентки (9,4%) принимали АРВТ, остальные отказались от лечения. Сравнительная характеристика приведена в таблице 26.

Таблица 26 - Сравнительная характеристика ВИЧ-инфицированных женщин с положительным и отрицательным результатами ВПЧ-тестирования

Характеристика		ВПЧ «+» (n=32)		ВПЧ «-» (n=18)		p
		Абс.	%	Абс.	%	
Стадия ВИЧ	III	25	78,1	15	83,3	0,479
	IV	7	21,9	3	16,7	
Прием АРВТ		3	9,4	8	44,4	0,006*
Наркотическая зависимость		28	87,5	18	100,0	0.156

Стаж наркомании, M±σ	7,5±5,3	8,2±6,4	0,991
Длительность ВИЧ инфекции, M±σ	5,2 ± 3,7	2,5 ± 1,8	0,005*

Установлено, что ВПЧ+ женщины имели большую длительность ВИЧ-инфекции ( $p=0,005$ ). Обнаружено, что женщины с ВИЧ-инфекцией, принимающие АРВТ, статистически значимо реже инфицированы ВПЧ-ВР ( $OR = 0,13$ ;  $95\%ДИ=0,03-0,58$ ;  $p=0,006$ ). Связи между частотой инфицирования ВПЧ-ВР и стадией ВИЧ инфекции, наличием наркотической зависимости, стажем наркомании не зарегистрированы ( $p>0,05$ ).

Аномальные результаты по данным различных методов исследования выявлены у 74,0% (37/50) ВИЧ-положительных женщин. Согласие на проведение прицельной биопсии получено у 25 пациенток. Среди них отсутствие предраковых изменений по данным гистологического исследования зафиксировано у 44% (11/25), LSIL - 20,0% (5/25), HSIL - 36,0% (9/25, что статистически значимо не отличалось от группы ВИЧ-негативных пациенток ( $p>0,05$ ).

Таким образом, среди ВИЧ-инфицированных женщин у 58,2% (32/50) был выявлен ВПЧ-ВР, что достоверно выше, чем в группе заключенных женщин без ВИЧ-инфекции ( $\chi^2 = 24,13$ ,  $p<0,001$ ). Преобладали 16,39 и 52 генотипы, но достоверно чаще встречался только 39 генотип ( $p=0,026$ ) и сочетание  $\geq 4$  генотипов ВПЧ ( $p=0,043$ ). Установлено, что ВИЧ-инфицированные женщины с меньшей длительностью течения ВИЧ и принимающие АРВТ, были реже инфицированы ВПЧ-ВР ( $p<0,05$ ).

### 3.3. Факторы риска ВПЧ инфицирования

Для оценки факторов риска проведено ретроспективное исследование случай-контроль среди 459 обследованных женщин в возрасте 25-59 лет. Были сформированы две группы: III группа – 153 женщины с выявленным ВПЧ-ВР (16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59-й генотипы), IV группа – 306 женщин с

отрицательным результатом ВПЧ-тестирования. Оценка факторов риска произведена по данным анкетирования.

Средний возраст пациенток III группы составил  $34,6 \pm 8,7$  лет, IV -  $37,4 \pm 8,7$  лет ( $p < 0,001$ ). Распределение по возрастным группам представлено в таблице 27.

Таблица 27 - Возрастные группы среди женщин с положительным и отрицательным результатом ВПЧ-теста

Возрастные группы	III группа (n=153) n (%)	IV группа (n=306) n (%)	OR	95% ДИ	$\chi^2$	p
25-29	60 (39,2)	71 (23,2)	2,13	1,40-3,25	12,82	<0,001*
30-34	29 (18,9)	59 (19,3)	0,98	0,58-1,65	0,01	0,920
35-39	28 (18,3)	57 (18,6)	0,98	0,57-1,66	0,01	0,920
40-44	18 (11,8)	55 (18,0)	0,61	0,33-1,11	2,94	0,086
45-49	6 (3,9)	29 (9,5)	0,39	0,14-1,01	4,47	0,034*
50-54	5 (3,3)	19 (6,2)	0,51	0,16-1,49	1,78	0,182
55-60	7(4,6)	16(5,2)	0,87	0,32-2,31	0,09	0,764

\*  $p < 0,05$

Женщины в возрасте 25-29 лет достоверно чаще инфицированы ВПЧ-ВР (OR = 2,13;  $p < 0,001$ ), тогда как в возрасте 45-49 лет ВПЧ-инфекция встречается реже (OR=0,39;  $p = 0,034$ ). В других возрастных группах статистически значимых отличий не зарегистрировано ( $p > 0,05$ ).

Группы не имели статистически значимых отличий по росту и весу ( $p > 0,05$ ). Некоторые социально-демографические признаки в исследуемых группах представлены в таблице 28.

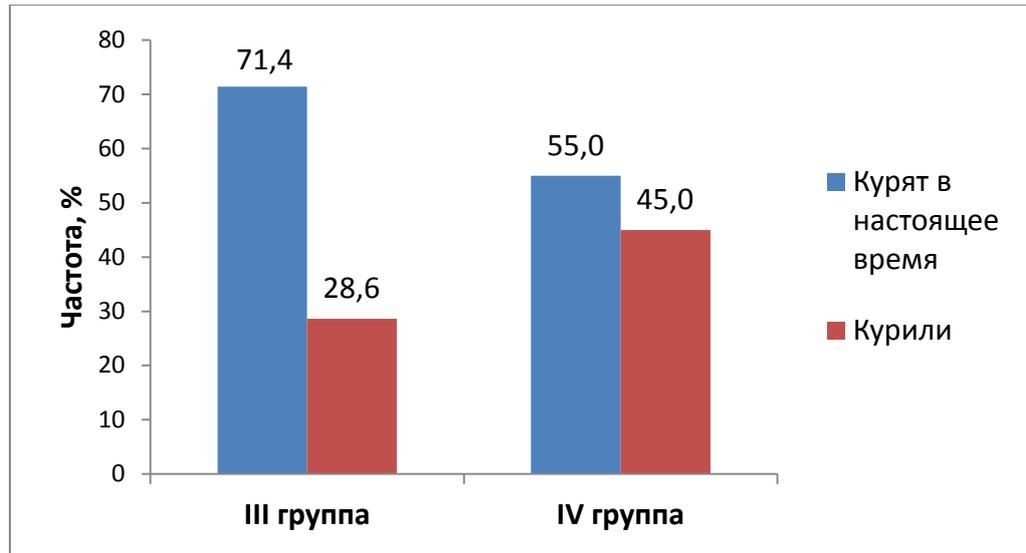
Таблица 28 - Социально-демографические показатели исследуемых групп

Признаки		III группа (n=153) n/%	IV группа (n=306) n (%)	OR	95% ДИ	$\chi^2$	p
Образование	Среднее	69(45,1)	103 (33,7)	1,62	1,07- 2,46	5,71	0,017*
	Высшее	83(54,2)	197(64,4)	0,66	0,43- 0,99	4,40	0.036*
Семейное положение (замужем)	Замужем/гра жданский брак	81 (52,9)	216 (70,6)	0,47	0,31- 0,71	13,99	<0,00 1*
	Не замужем	72 (47,1)	90 (29,4)	2,13	1,40- 3,25	3,25	
Вредные привычки	Курение	84(54,9)	120(39,2)	1,89	1,25- 2,85	10,16	0,001*
	Наркотическа я зависимость	34(22,2)	29(9,5)	2,73	1,54- 4,85	13,99	<0,00 1*
	Употребление алкоголя	117(76,5)	231(75,5)	1,05	0,65- 1,71	0,05	0,817

\* p<0,05

При анализе социально-демографических показателей установлено, что женщины с ВПЧ-инфекцией чаще имели среднее, а не высшее образование (OR=1,62; p=0,017), были не замужем (OR=2,13; p<0,001). Среди вредных привычек только употребление алкоголя не повышало риск инфицирования ВПЧ (OR=1,05; p=0,817). Курение и наркотическая зависимость достоверно чаще встречалась среди женщин III группы (OR=1,89; p=0,001 и OR=2,73; p<0,001 соответственно).

Отдельно проанализировано, влияет ли прекращение курения на снижение риска инфицирования ВПЧ-ВР. Данные представлены на рисунке 24.



\* $\chi^2 = 5,65$ ;  $p = 0,017$

Рисунок 24 - Особенности курения в группах

Оказалось, что у женщин, прекративших курить, риск инфицирования ВПЧ ниже ( $OR = 0,49$ ; 95%ДИ 0,26-0,92), чем у женщин, продолжающих курить ( $OR = 2,04$ ; 95%ДИ = 1,08-3,88).

Далее был оценен акушерско-гинекологический анамнез в исследуемых группах. Средний возраст менархе в III группе составил  $13,3 \pm 1,6$  лет; в IV -  $13,3 \pm 1,4$  лет ( $p = 0,930$ ). Длительность менструации статистически значимо не отличалась:  $4,9 \pm 1,4$  дней у женщин III группы,  $4,7 \pm 1,3$  дней в IV группе ( $p = 0,178$ ). Другие особенности менструального цикла представлены в таблице 29.

Таблица 29 - Характеристика менструального цикла в исследуемых группах

Признаки	III группа (n=153) n (%)	IV группа (n=306) n (%)	OR	95% ДИ	$\chi^2$	p
Регулярный менструальный цикл	130 (85,0)	256(85,3)	1,10	0,67-1,96	0,13	0,718
Постменопауза	9(5,9)	25(8,2)	0,70	0,27-1,63	0,78	0,378
Олигоменорея	41(26,8)	40(13,1)	2,43	1,45-4,08	13,22	<0,001*
Полименорея	17(11,1)	21 (6,9)	1,69	0,82-3,48	2,42	0,119

Межменструальные кровянистые выделения		36(23,5)	73(23,8)	0,98	0,61-1,59	0,01	0,938
Объем	Обильные	27(17,6)	69(22,5)	0,74	0,43-1,24	1,48	0,223
	Умеренные	104(68,0)	198(64,7)	1,16	0,75-0,79	0,48	0,487
	Скудные	13(8,5)	14(4,6)	1,94	0,83-4,51	2,83	0,092
Дисменорея		52(34,0)	79(25,8)	1,48	0,95-2,30	3,34	0,068

\*  $p < 0,05$

Из различных нарушений менструального цикла у женщин с ВПЧ инфекцией достоверно чаще регистрировались только олигоменорея ( $OR=2,43$ ;  $p < 0,001$ ).

Пациентки из обеих групп предъявляли жалобы на периодические обильные выделения из половых путей, боли внизу живота, не связанные с менструальным циклом, и появление кровянистых выделений после полового акта (таблица 30).

Таблица 30 - Жалобы, предъявляемые женщинами III и IV групп

Жалобы	III группа (n=153) n (%)	IV группа (n=306) n (%)	OR	95% ДИ	$\chi^2$	p
Боли внизу живота, не связанные с менструальным циклом	52 (34,0)	106(34,6)	0,97	0,63-1,49	0,02	0,890
Обильные выделения из половых путей	52(34,0)	89(29,1)	1,25	0,81-1,94	1,15	0,283
Кровянистые выделения после полового контакта	16(10,5)	16(5,2)	2,12	1,03-4,36	4,30	0.038*

\*  $p < 0,05$

Пациентки III группы достоверно чаще предъявляли жалобы на посткоитальные кровянистые выделения ( $p=0,038$ ), тогда как боли внизу живота и обильные выделения из половых путей одинаково часто предъявляли пациентки обеих групп ( $p=0,890$  и  $p=0,283$  соответственно).

К факторам риска инфицирования ВПЧ относится и характер половой жизни. Первый сексуальный опыт у пациенток III группы был в возрасте  $17,8 \pm 2,1$

года, тогда как у женщин IV группы на один год позже –  $18,6 \pm 2,3$  года ( $p < 0,001$ ). В группе ВПЧ-инфицированных женщин начало половой жизни в 2/3 случаев (71,2%) приходилось на возраст  $\leq 18$  лет, тогда как в группе ВПЧ-негативных пациенток в возрасте 18 лет и старше (88,6%).

Количество половых партнеров за все время сексуальной жизни в III группе было достоверно выше и составило в среднем  $3,7 \pm 2,6$  партнеров; в IV группе –  $3,2 \pm 3,0$  ( $p < 0,001$ ). Более детальный анализ возраста начала половой жизни и количества половых партнеров приведен в таблице 31.

Таблица 31 - Особенности половой жизни у пациенток исследуемых групп

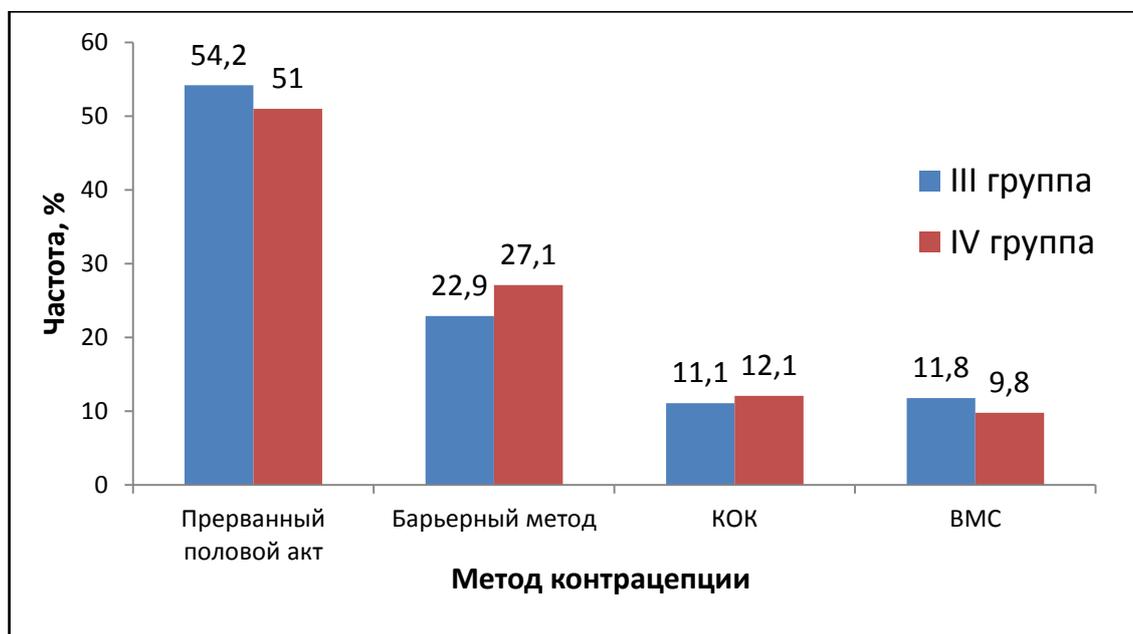
Признак		III группа (n=153) n (%)	IV группа (n=306) n (%)	OR	95% ДИ	$\chi^2$	p
Возраст начала половой жизни, лет	$\leq 16$	42 (27,4)	35 (11,4)	2,93	1,73- 4,98	18,13	$< 0,001^*$
	17	35 (22,9)	49 (16,0)	1,56	0,93- 2,60	3,21	0,073
	18	32 (20,9)	84 (27,4)	0,70	0,43- 1,14	2,31	0,129
	19	16 (10,5)	52 (17,0)	0,57	0,30- 1,07	3,45	0,063
	$\geq 20$	28 (18,3)	86 (28,1)	0,57	0,34- 0,95	5,25	0,022*
Количество половых партнеров	$\geq 3$ за все время	111 (72,5)	150 (49,0)	2,75	1,77- 4,28	23,02	$< 0,001^*$
	$\geq 2$ за 3 года	32 (20,9)	29 (9,5)	2,53	1,41- 4,52	11,58	$< 0,001^*$

\*  $p < 0,05$

Опираясь на данные таблицы, можно заключить, что при начале половой жизни в 16 лет и ранее риск инфицирования ВПЧ выше, чем при дебюте в более зрелом возрасте ( $OR = 2,93$ ;  $p < 0,001$ ). В случае, когда женщина начинает половую жизнь в возрасте старше 19 лет, риск инфицирования достоверно снижается ( $OR = 0,57$ ;  $p = 0,022$ ).

Количество половых партнеров также играет важную роль, так, у женщин III группы 3 и более половых партнеров было в 72,5% случаев, в IV группе –

49,0% (OR=2,75;  $p<0,001$ ). Похожие данные получены, в том числе, если за последние 3 года у женщины было более одного полового партнера (OR=2,53;  $p<0,001$ ). Применение методов контрацепции представлено на рисунке 25.



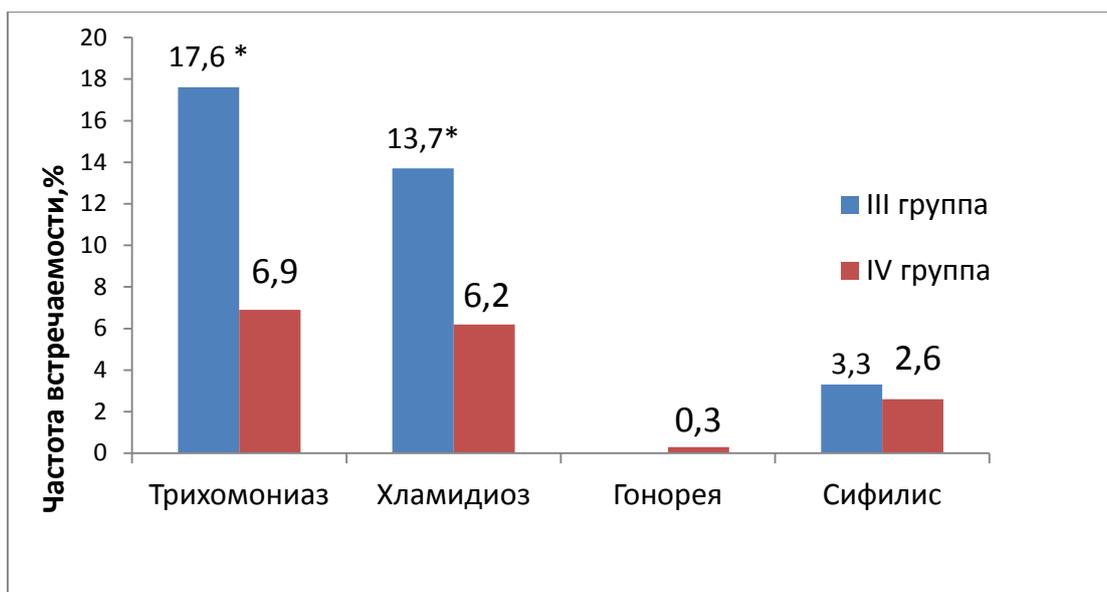
\* $p>0,05$

Рисунок 25 - Методы контрацепции в исследуемых группах

Процентное соотношение в выборе различных методов контрацепции в обеих группах достоверно не отличалось ( $p>0,05$ ). В половине случаев респонденты отметили, что в качестве метода контрацепции избирают прерванный половой акт или редкое использование презервативов. Применение КОК и ВМС отметили 9,8-12,1 % респондентов.

В III группе статистически значимо чаще встречались женщины с отсутствием беременности в анамнезе ( $\chi^2 = 9,71$ ;  $p=0,002$ ), риск инфицирования ВПЧ у них был достоверно выше (OR=2,15; 95% ДИ = 1,28-3,61). Количество абортов и родов между группами не имело достоверных различий ( $p>0,05$ ).

ИППП в анамнезе отметили 26,8% (41/153) респондентов III группы, среди пациенток IV группы - 12,4% (38/306). Установлено, что ИППП является фактором риска ВПЧ инфицирования (OR=2,58; 95% ДИ = 1,53-4,35;  $\chi^2 = 14,80$ ;  $p<0,001$ ). Структура ИППП в группах продемонстрирована на рисунке 26.



\* $p < 0,05$

Рисунок 26 - Структура ИППП в группах

Достоверно чаще среди женщин III группы встречались такие ИППП, как трихомониаз ( $OR=2,91$ ;  $\chi^2 = 12,67$ ;  $p < 0,001$ ) и хламидиоз ( $OR=2,40$ ;  $\chi^2 = 7,24$ ;  $p=0,007$ ).

ВИЧ инфекция была зарегистрирована у 32/153 (20,9%) пациенток III группы и 18/306 (5,9%) IV группы. Женщины, инфицированные ВПЧ, достоверно чаще имели ВИЧ инфекцию ( $OR=4,23$ , 95%ДИ 2,20-8,20,  $\chi^2 = 23,75$ ,  $p < 0,001$ ). Частота различных гинекологических заболеваний представлена в таблице 32.

Таблица 32 - Структура гинекологических заболеваний

Заболевания	III группа (n=153) n (%)	IV группа (n=306) n (%)	OR	95% ДИ	$\chi^2$	p
Бактериальный вагиноз	27 (17,6)	40(13,1)	1,42	0,81- 2,51	1,71	0,191
Кандидоз	34(22,2)	88(28,8)	0,71	0,44- 1,14	2,23	0,135
ВЗОМТ	21(13,7)	40(13,1)	1,06	0,58- 1,93	0,04	0,846
Кисты	11(7,2)	21(6,9)	1,05	0,46- 2,36	0,02	0,897
Миома матки	15(9,8)	52(17,0)	0,53	0,28- 0,97	4,23	0,040*

Эндометриоз	8(5,2)	37(12,1)	0,40	0,18-0,88	4,68	0,023*
Полипы	4(2,6)	19(6,2)	0,41	0,11-1,29	0,071**	0,071

\*  $p < 0,05$

\*\*точный критерий Фишера

По частоте встречаемости различных гинекологических заболеваний группы в основном схожи. Заслуживает внимания тот факт, что такие заболевания, как миома матки и эндометриоз, достоверно чаще встречались у женщин с отрицательным результатом ВПЧ-теста ( $p=0,040$  и  $p=0,023$  соответственно). Среди пациенток обеих групп незначительный процент женщин применял в качестве средства гигиены спринцевание (26/153-17,0% в III группе и 20/306 – 6,5% в IV группе), оказалось, что различия между группами значимы и санация является фактором риска инфицирования ВПЧ (OR=2,93, 95%ДИ=1,51-5,69,  $\chi^2=12,37$ ,  $p < 0,001$ ).

Некоторые авторы среди факторов риска отмечают наличие в анамнезе различных хирургических манипуляций на шейке матки. В настоящем исследовании такой зависимости не выявлено ( $p > 0,05$ ) (таблица 33).

Таблица 33 - Хирургические манипуляции на шейке матки

Манипуляции	III группа (n=153) n (%)	IV группа (n=306) n (%)	OR	95% ДИ	$\chi^2$	p
Биопсия	7(4,6)	15(4,9)	0,93	0,33-2,50	0,02	0,877
Деструктивные методы лечения (ДЭК, криодеструкция)	40(26,1)	81(26,5)	0,98	0,62-1,56	0,01	0,940
Ушивание разрывов	18(11,8)	56(18,3)	0,59	0,32-1,09	3,22	0,073

Наличие различных соматических заболеваний у респондентов и онкологических заболеваний у близких родственников не влияло на частоту инфицирования ВПЧ-ВР ( $p > 0,05$ ). Онкология любой локализации у родственников пациенток III группы встречалась у 47,7% (73/153), IV группы -

44,8% (137/306;  $\chi^2=0,36$ ;  $p=0,551$ ). Рак шейки матки среди ВПЧ-инфицированных женщин встречался в 8 случаях (5,2%), среди ВПЧ-негативных пациенток - в 10 случаях (3,3%) ( $\chi^2=1,04$ ;  $p=0,308$ ).

Владели какой-либо информацией о ВПЧ 26,1% женщин (40/153) III группы и 25,5% женщин (78/306) IV группы. Осведомленность о данной инфекции была одинаковой как у ВПЧ-инфицированных пациенток, так и у женщин с отрицательным результатом ВПЧ-теста ( $\chi^2=0,02$ ;  $p=0,880$ ).

Учитывая основные факторы риска инфицирования ВПЧ для определения лиц с высоким и низким риском инфицирования, был проведен логистический регрессионный анализ. Рассчитана вероятность наступления события (инфицирование ВПЧ) по формуле:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

$$\text{где } z = -0,012 \cdot X_1 - 0,339 \cdot X_2 + 0,205 \cdot X_3 + 0,264 \cdot X_4 - 1,294 \cdot X_5 + 0,167 \cdot X_6 - 0,083 \cdot X_7 + 0,492 \cdot X_8 - 19,491 \cdot X_9 - 1,815 \cdot X_{10} + 4,862$$

где 4,862 – константа

Значение  $p$  изменяется в пределах 0-1. Случай будет относиться к «низкому риску», если значение  $p$  составит  $< 0,5$ , если  $p = 0,5 - 1,0$ , то случай относится к «высокому риску».

Наличие признака в программе кодировалось «0» – «да», отсутствие признака – «1» – «нет».

Вероятность наступления события (инфицирование ВПЧ) составляет 99%. Чувствительность программы составила 78,4%, специфичность 83,0%. Основные результаты представлены в таблице 34.

Таблица 34 - Основные результаты регрессионного анализа, прогнозирующего инфицирование ВПЧ

	В	Стд.Ошибка	Вальд	Знч.
Возраст	-0,012	0,017	0,542	0,462
Образование	-0,339	0,154	4,828	0,028

Семейное положение	0,205	0,215	0,903	0,342
Курение	0,264	0,199	1,765	0,184
Наркотическая зависимость	-1,294	1,200	1,164	0,281
Начало половой жизни $\leq 16$ лет	0,167	0,074	5,098	0,024
Половых партнеров за все время $\geq 3$	-0,083	0,061	1,883	0,170
Половых партнеров за последние 3 года $\geq 2$	0,492	0,242	4,147	0,042
ВИЧ	-19,491	6,511	0,001	0,998
ИППП	- 1,815	0,419	18,761	<0,001
Константа	4,862	1,302	0,001	0,997

Таким образом, к факторам риска инфицирования ВПЧ относятся: молодой возраст ( $\leq 29$  лет), семейное положение - не замужем, отсутствие высшего образования, курение, наркотическая зависимость, ИППП (в том числе ВИЧ), раннее начало половой жизни, большое количество половых партнеров, спринцевание, олигоменорея и отсутствие беременностей в анамнезе. Не доказана роль применения различных методов контрацепции, хирургических манипуляций на шейке матки, количества родов и аборт, наличия соматических заболеваний и онкологического анамнеза у близких родственников. Осведомленность о ВПЧ также не снижала риск инфицирования ( $p > 0,05$ ).

**Резюме.** Наибольшая распространенность ВПЧ зарегистрирована в возрасте 25-39 лет в обеих группах. Среди заключенных женщин ВПЧ-инфекция встречается достоверно чаще, чем в группе амбулаторного приема (36,7% и 26,0% соответственно,  $p = 0,046$ ), чаще встречались 16,33 и 52-й генотипы ВПЧ-ВР ( $p < 0,05$ ). У женщин, находящихся в местах лишения свободы, было обнаружено, в среднем,  $2,74 \pm 1,92$  генотипов, в группе амбулаторного приема -  $1,59 \pm 0,75$  ( $p = 0,004$ ). В обеих группах превалировало сочетание генотипов из филогенетических групп А7 и А9. Заключение женщины чаще были инфицированы ВИЧ, имели вредные привычки, ИППП и раньше начинали

половую жизнь. Среди ВИЧ-инфицированных женщин у 58,2% (32/50) был выявлен ВПЧ-ВР ( $p < 0,001$ ). Применение препаратов АРВТ и менее длительное течение ВИЧ-инфекции снижают риск инфицирования ВПЧ-ВР ( $p < 0,05$ ). У ВИЧ-инфицированных пациенток чаще встречались ВПЧ 39 ( $p = 0,026$ ) и сочетание  $\geq 4$  генотипов ( $p = 0,043$ ), чем в группе ВПЧ-позитивных женщин без ВИЧ-инфекции.

Установлено, что женщины моложе 29 лет достоверно чаще инфицированы ВПЧ-ВР ( $OR = 2,13$ ). Из социальных показателей риск инфицирования ВПЧ-ВР выше у незамужних женщин ( $OR = 2,13$ ), а также при отсутствии высшего образования ( $OR = 1,62$ ). Среди вредных привычек риск инфицирования повышают курение ( $OR = 1,89$ ) и наркотическая зависимость ( $OR = 2,73$ ). При отказе от курения риск инфицирования снижается ( $OR = 0,49$ ). ВИЧ-инфицированные женщины достоверно чаще инфицированы ВПЧ-ВР ( $OR = 4,23$ ). При анализе акушерско-гинекологического анамнеза выявлено, что женщины с ИППП в анамнезе ( $OR = 2,58$ ), половым дебютом  $\leq 16$  лет ( $OR = 2,93$ ), имеющие  $\geq 3$  половых партнеров за все время ( $OR = 2,75$ ) и  $\geq 2$  половых партнеров за последние 3 года ( $OR = 2,53$ ) имеют более высокий риск инфицирования ВПЧ-ВР. Также установлено, что риск инфицирования ВПЧ выше у женщин с отсутствием беременностей в анамнезе ( $OR = 2,15$ ), олигоменореей ( $OR = 2,43$ ) и у женщин, применяющих спринцевание в качестве гигиены ( $OR = 2,93$ ). Такие гинекологические заболевания как эндометриоз ( $OR = 0,4$ ) и миома матки ( $OR = 0,53$ ), напротив, снижают риск инфицирования ВПЧ-ВР.

## ГЛАВА 4. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО МЕТОДА, КОЛЬПОСКОПИИ И ВПЧ-ТЕСТИРОВАНИЯ В ВЫЯВЛЕНИИ LSIL, HSIL И РАКА ШЕЙКИ МАТКИ.

### 4.1. Частота встречаемости LSIL, HSIL и рака шейки матки у пациенток амбулаторного приема и женщин высокого социального риска

Для определения частоты встречаемости SIL и PШМ было проведено обследование 300 женщин в возрасте 25–59 лет (I группа – 150 женщин, находящихся в местах лишения свободы; II группа – 150 женщин амбулаторного приема). Каждой женщине было проведено: выявление ДНК ВПЧ-ВР (взятие материала врачом с помощью урогенитального зонда и взятие материал самостоятельно женщиной при помощи устройства Qvintip) цитологическое и жидкостное цитологическое исследование, а также расширенная кольпоскопия. При выявлении ВПЧ-ВР, наличии SIL по данным цитологических методов, обнаружении аномальных кольпоскопических картин пациенткам было предложено проведение прицельной биопсии для гистологической верификации предполагаемого диагноза.

По заключению цитологического исследования предраковые изменения обнаружены у 10,6 % женщин I группы и у 3,3% II группы (таблица 35).

Таблица 35 - Результаты цитологического и жидкостного цитологического исследований в группах

Метод	Цитологическое исследование		p	Жидкостное цитологическое исследование		p
	I группа (n=150), n (%)	II группа (n=150), n (%)		I группа (n=150), n (%)	II группа (n=150), n (%)	
NILM	134 (89,3)	145 (96,7)	0,024	140 (93,3)	146 (97,3)	0,085
LSIL	11 (7,3)	4 (2,7)	0,055	8 (5,3)	4 (2,7)	0,189
HSIL	5 (3,3)	1 (0,6)	0,107	2 (1,3)	-	0,249

Согласно результатам цитологического исследования у женщин I группы чаще встречались патологические изменения, тогда как у II группы было больше результатов NILM ( $\chi^2=5,12$ ;  $p=0,024$ ). Однако по заключению жидкостной цитологии таких различий не было выявлено ( $p = 0,085$ ).

Воспалительные изменения в цитологических препаратах были выявлены у 44 женщин I группы (29,3%), у 28 женщин II группы (18,7%). Различия по частоте встречаемости воспалительных заболеваний между группами статистически значимы ( $\chi^2 = 4,68$ ;  $p=0,030$ ).

При проведении расширенной кольпоскопии среди женщин I и II групп аномальная кольпоскопическая картина 1 степени зарегистрирована в 15 (10,0%) и 13 (8,7%) случаях, изменения 2 степени в 17 (11,3%) и 14 (9,3%) случаях соответственно (рисунок 27).

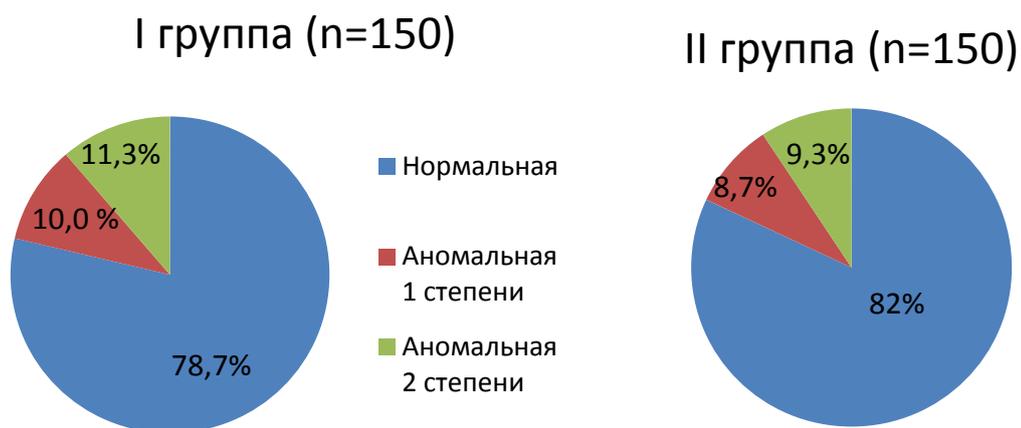


Рисунок 27 - Кольпоскопические картины среди женщин исследуемых групп

В целом патологические изменения были выявлены у 21,3% (32/150) женщин I группы и 18,0% (27/150) пациенток II группы. Группы не различались по числу выявленных аномальных кольпоскопических картин ( $\chi^2=0,53$ ;  $p = 0,467$ ). В группах встречались различные аномальные кольпоскопические признаки, которые суммированы и представлены в таблице 36.

Таблица 36 - Аномальные кольпоскопические признаки среди женщин исследуемых групп

Признак	I группа (n=32)		II группа (n=27)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
<b>Признаки слабовыраженного поражения</b>					
Тонкий АБЭ	22	68,7	13	48,1	0,108
Нежная мозаика	6	18,7	4	14,8	0,482
Нежная пунктуация	10	31,2	5	18,5	0,207
<b>Признаки выраженного поражения</b>					
Плотный АБЭ	12	37,5	7	25,9	0,253
Быстрое появление АБЭ	9	28,1	4	14,8	0,219
Грубая мозаика	6	18,7	2	7,4	0,189
Грубая пунктуация	4	12,5	1	3,7	0,234
Признак гребня	3	9,4	1	3,7	0,373
<b>Неспецифические признаки</b>					
Лейкоплакия	13	40,6	6	22,2	0,132
Йоднегативная реакция	20	62,5	14	51,8	0,410
<b>Подозрение на инвазию</b>					
Атипичные сосуды	6	18,7	2	7,4	0,189
Экзофитное поражение	2	6,2	-	-	0,290

В процентном отношении в группе женщин, находящихся в местах лишения свободы, чаще встречались аномальные кольпоскопические признаки, но разница со II группой оказалась статистически не значима по всем признакам ( $p > 0,05$ ). Экзофитное поражение было зафиксировано только в I группе (2 случая).

Согласно ПЦР диагностике - ВПЧ-ВП был обнаружен у 55 женщин I группы и 39 женщин II группы ( $\chi^2 = 3,97$ ;  $p = 0,046$ ). В общей сложности патологические результаты согласно всем проведенным исследованиям были получены у 49,3% женщин (74/150) I группы и 28,7% женщин (43/150) II группы. Различия между группами статистически значимы ( $\chi^2 = 13,47$ ,  $p < 0,001$ ).

Согласие на проведение биопсии было получено у 67,6% (50/74) заключенных женщин и у 74,4% (32/43) женщин амбулаторного приема. Отдельно были проанализированы результаты различных методов исследования у

женщин исследуемых групп, согласившихся на проведение прицельной биопсии (таблицы 37, 38).

Таблица 37 - Результаты методов исследования женщин I группы, согласившихся на проведение биопсии (n=50)

Методы исследования	LSIL, n (%)	HSIL, n (%)
Цитология	9 (18,0)	5(10,0)
Жидкостная цитология	7(14,0)	2 (4,0)
Кольпоскопия*	9 (18,0)	12 (24,0)
ВПЧ (УЗ)	34 (64,0)	
ВПЧ (Qvintip)	32 (68,0)	
Всего женщин с ВПЧ высокого онкогенного риска	40 (80,0)	

Примечание: \* Аномальная кольпоскопическая картина I степени (подозрение на LSIL); II степени (подозрение на HSIL)

Таблица 38 - Результаты методов исследования женщин II группы, согласившихся на проведение биопсии (n=32)

Методы исследования	LSIL, n (%)	HSIL, n (%)
Цитология	4 (12,5)	1(3,1)
Жидкостная цитология	3 (9,4)	-
Кольпоскопия*	11(34,4)	14 (43,7)
ВПЧ (УЗ)	26 (81,2)	
ВПЧ (Qvintip)	27 (84,4)	
Всего женщин с ВПЧ высокого онкогенного риска	28 (87,5)	

Примечание: \* Аномальная кольпоскопическая картина I степени (подозрение на LSIL); II степени (подозрение на HSIL).

Для двух методик взятия материала был проведен расчет коэффициента согласованности в исследуемых группах. Полученные результаты отображены в таблице 39.

Таблица 39 - Согласованность между методами забора материала для ВПЧ-тестирования в исследуемых группах (n=82)

	Оба метода «+», n(%)	Оба метода «-», n(%)	Выявил только УЗ, n(%)	Выявил только Qvintip, n(%)	% согласия	k	95% ДИ
III группа (n=50)	34 (68,0)	10 (20,0)	8 (16,0)	6 (12,0)	75,9	0,42	0,11-0,66
IV группа (n=32)	25 (78,1)	4 (12,5)	1 (3,1)	2 (6,2)	90,6	0,67	0,16-0,88

Отмечено, что процент согласия и коэффициент согласованности между тестами выше во II группе (существенное согласие). В I группе согласие неплохое (k=0,42), однако указывает на то, что между тестами имеются существенные разногласия в выявлении ВПЧ в группе женщин, находящихся в местах лишения свободы.

В I группе среди 40 ВПЧ - инфицированных женщин было выявлено 102 генотипа ВПЧ-ВР. Сочетанная инфекция встречалась у 60,0 % женщин (24/40), моноинфекция у 40,0 % (16/40). Во II группе положительный результат ВПЧ-тестирования отмечен у 28 женщин (87,5%) из них в 60,7 % случаев (17/28) моноинфекция и в 39,3 % случаев (11/28) микстинфекция. В группе женщин амбулаторного приема было найдено почти в 3 раза меньше генотипов (38). Различия между группами по количеству случаев моно- и микстинфекции не выявлены ( $\chi^2 = 2,83$ ;  $p = 0,092$ ). Частота встречаемости различных генотипов по филогенетическим группам представлена в таблице 40.

Таблица 40 - Частота встречаемости ВПЧ-ВР в I и II группах

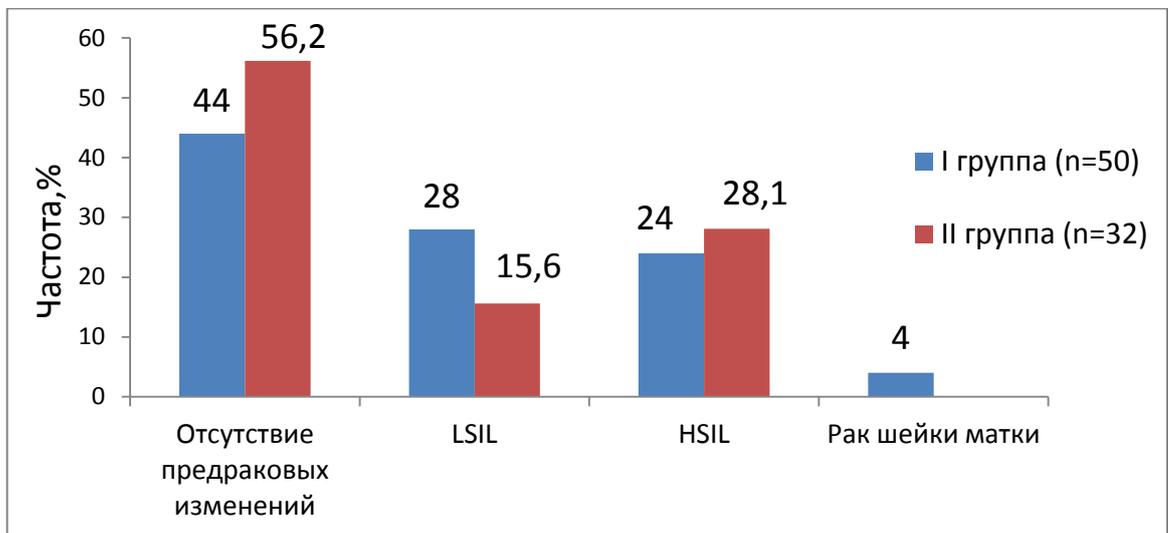
Филогенетическая группа	Генотип	I группа (n=40)		II группа (n=28)		Точный критерий Фишера
		Абс.	%	Абс.	%	
A5	51	6	15,0	8	28,6	0,145
A6	56	5	12,5	2	7,1	0,387
A7	18	1	2,5	4	14,3	0,088

	39	13	32,5	2	7,1	0,012*
	45	4	10,0	1	3,6	0,309
	59	7	17,5	1	3,6	0,081
A9	16	19	47,5	7	25,0	0,051
	31	9	22,5	4	14,3	0,300
	33	11	27,5	1	3,6	0,010*
	35	6	15,0	1	3,6	0,130
	52	11	27,5	3	10,7	0,081
	58	10	25,0	5	17,9	0,347

\* $p < 0,05$

В обеих группах наиболее часто встречался 16-й генотип ВПЧ. В I группе также преобладали 39,33,52 и 58-й, реже встречались 18,45,56-й генотипы. У женщин II группы чаще были обнаружены 51,18 и 31-й генотипы, реже 33,35,45,59-й генотипы. Среди женщин I группы достоверно чаще встречались только 33 и 39-й генотипы ( $p=0,01$  и  $p=0,012$  соответственно). Следует отметить, что более чем в половине случаев преобладали генотипы ВПЧ, принадлежащие к филогенетической группе A9.

У женщин, находящихся в местах лишения свободы, предраковые поражения и РШМ встречались в 2 раза чаще, чем в группе амбулаторного приема (18,7% и 9,3% соответственно;  $p=0,019$ ). Результаты гистологического исследования материала, полученного в ходе прицельной биопсии шейки матки, продемонстрированы на рисунке 28.



\* $p > 0,05$

### Рисунок 28 - Результаты гистологического исследования в I и II группах

Предраковые изменения и РШМ по результатам гистологического исследования были выявлены в 56% случаев (28/50) среди женщин I группы и в 43,7% случаев (14/32) среди женщин II группы ( $\chi^2=1,17$ ;  $p=0,279$ ). Среди заключенных женщин было верифицировано 2 случая плоскоклеточного РШМ, в группе амбулаторного приема таких женщин нет.

В структуре HSIL в I группе CIN2 и CIN3 верифицированы в 9 случаях (18%), CIS - в 3 случаях (6%). Во II группе согласно результатам гистологического исследования CIN2 и CIN3 были подтверждены в 7 случаях (21,9%), CIS - в двух случаях (6,2%).

Следует подчеркнуть, что у 9 женщин I группы биопсия была проведена только в связи с выявлением ДНК ВПЧ-ВР (кольпоскопическая картина у данных пациенток была оценена как неудовлетворительная), у одной женщины в связи с наличием CIN по цитологии и у трех женщин - подозрение на CIN по кольпоскопии. Впоследствии у всех подтвердилось наличие LSIL и HSIL. Данный факт подчеркивает необходимость проведения комплексных программ скрининга, включающих, в том числе, ВПЧ-тестирование.

Количество случаев SIL в обеих группах не было связано с наличием моно- или коинфекции ( $p>0,05$ ). В I группе не протипированы два образца, во II группе были идентифицированы все образцы.

Среди женщин I группы с наличием SIL отрицательный результат ВПЧ-тестирования (обе методики взятия материала) был у 14,3% (4/28), во II группе - у одной женщины (7,1%). Несмотря на такой высокий показатель, оказалось, что и количество ложноположительных результатов высокое: в I группе - 72,7 % (16/22), во II группе - 83,3% (15/18). Полученные данные свидетельствуют о высокой частоте гипердиагностики предраковых поражений шейки матки при использовании в качестве метода скрининга только выявления ДНК ВПЧ-ВР.

Для определения роли каждого из генотипов ВПЧ-ВР в развитии SIL изучена частота встречаемости ВПЧ в группах с SIL и нормальным гистологическим заключением в обеих группах (таблица 41).

Таблица 41 - Частота встречаемости ВПЧ-ВР при наличии/отсутствии SIL среди женщин I группы (n=39)

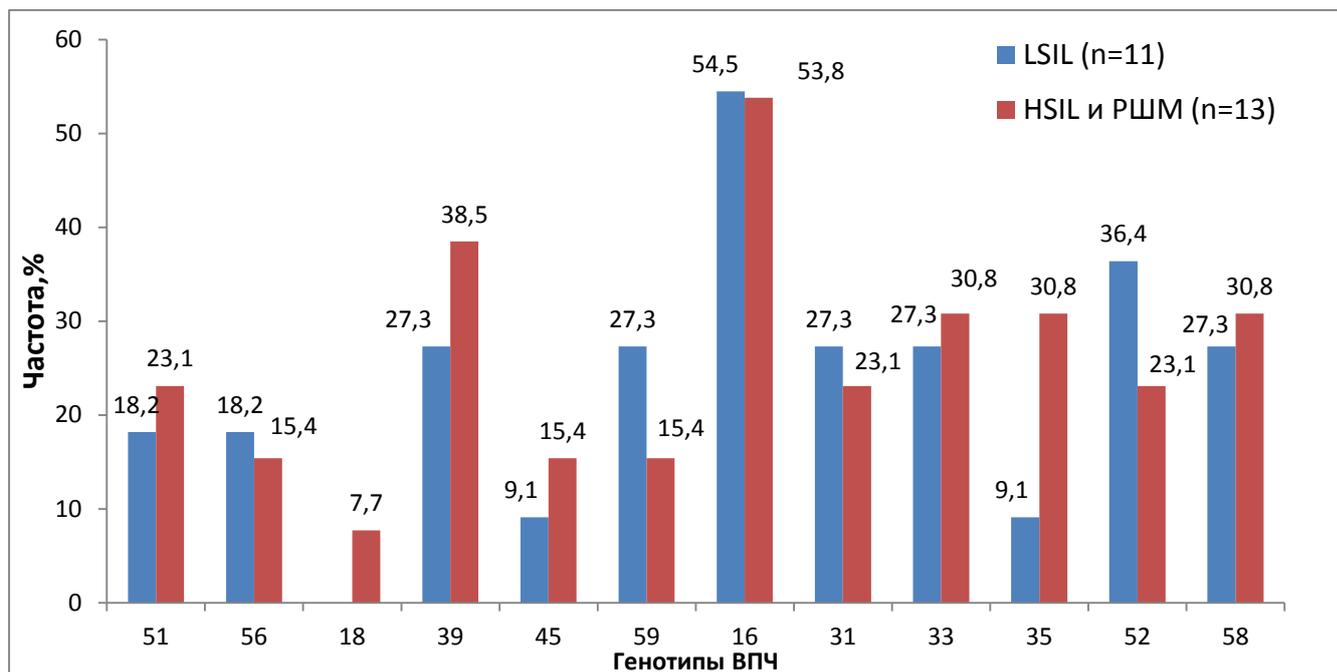
Филогенетическая группа	Генотип	SIL и РШМ (n=24)		Отсутствие SIL (n=14)		Точный критерий Фишера
		Абс.	%	Абс.	%	
A5	51	5	20,8	1	7,1	0,264
A6	56	5	20,8	-	-	0,085
A7	18	1	4,2	-	-	0,632
	39	8	33,3	5	35,7	0,577
	45	3	12,5	1	7,1	0,528
	59	5	20,8	2	14,3	0,483
A9	16	13	54,2	6	42,9	0,369
	31	6	25,0	3	21,4	0,565
	33	7	29,2	4	28,6	0,634
	35	5	20,8	1	7,1	0,264
	52	8	33,3	3	21,4	0,346
	58	7	29,2	3	21,4	0,451

В I группе у 24 женщин с SIL было выявлено 73 генотипа, при нормальном гистологическом заключении среди 14 женщин – 29 генотипов.

При сравнении генотипов среди женщин с SIL и без патологических изменений статистически значимых различий выявлено не было ( $p > 0,05$ ). В обеих группах чаще других встречались 16-й и 39-й генотипы. При наличии SIL было отмечено присутствие в одном случае 18-го и в пяти случаях - 56-го генотипов, тогда как в группе без SIL, таких генотипов не обнаружено.

В группе заключенных женщин с CIS отмечено сочетание сразу 6 генотипов ВПЧ-ВР. У одной женщины с CIN1 было выявлено сочетание 9 генотипов. Оба случая плоскоклеточного РШМ были связаны с присутствием 16-го типа ВПЧ (моноинфекция и сочетание 16-го типа с 33,39 и 56-м типами ВПЧ).

На рисунке 29 представлена частота встречаемости ВПЧ-ВР у женщин I группы с LSIL, HSIL и РШМ.



\* $p > 0,05$

Рисунок 29 - Частота встречаемости ВПЧ-ВР при предраковых поражениях шейки матки среди женщин I группы (n=24)

Выяснено, что у женщин с LSIL и HSIL нет статистически значимых различий по частоте встречаемости различных генотипов ВПЧ-ВР ( $p > 0,05$ ).

Информация о наличии ВПЧ-ВР у женщин II группы с SIL и нормальным гистологическим заключением представлена в таблице 42.

Таблица 42 - Частота встречаемости ВПЧ-ВР при наличии/отсутствии SIL среди женщин II группы (n=32)

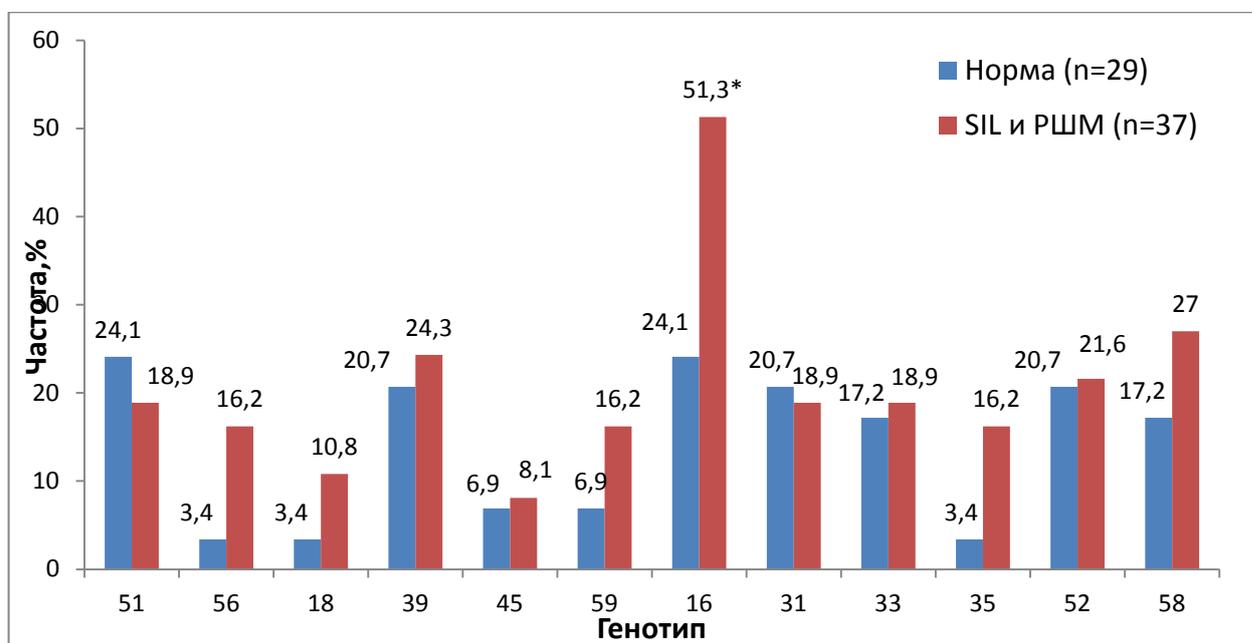
Филогенетическая группа	Генотип	SIL (n=13)		Отсутствие SIL (n=15)		Точный критерий Фишера
		Абс.	%	Абс.	%	
A5	51	2	15,4	6	40,0	0,155
A6	56	1	7,7	1	6,7	0,722
A7	18	3	23,1	1	6,7	0,244
	39	1	7,7	1	6,7	0,722
	45	-	-	1	6,7	0,536

	59	1	7,7	-	-	0,464
A9	16	6	46,1	1	6,7	0,023*
	31	1	7,7	3	20,0	0,355
	33	-	-	1	6,7	0,536
	35	1	7,7	-	-	0,722
	52	-	-	3	20,0	0,139
	58	3	23,1	2	13,3	0,428

\*  $p < 0,05$

У женщин амбулаторного приема с SIL, в отличие от заключенных женщин, достоверно чаще был обнаружен ВПЧ 16-го типа ( $p=0,023$ ). Без достоверных различий, но все же более часто, чем у женщин с нормальным гистологическим заключением, встречались 18,58 и 51-й генотипы. В структуре ВПЧ-инфекции женщин с SIL не были выявлены 33,45 и 52-й генотипы.

Из 9 случаев HSIL во II группе 6 были связаны с присутствием 16-го типа ВПЧ, в 4 случаях - моноинфекция, по 1 случаю - сочетание 16-го с 58-м генотипом и коинфекция с 51 и 56-м генотипами ВПЧ. Общая частота встречаемости генотипов в обеих группах отображена на рисунке 30.



\*  $p < 0,05$

Рисунок 30 - Частота встречаемости различных генотипов ВПЧ-ВР при наличии/отсутствии SIL в обеих группах

При обобщении полученных результатов двух групп установлено, что 16-й генотип встречался достоверно чаще у женщин с наличием SIL и РШМ ( $\chi^2 = 5,04$ ;  $p=0,025$ ). Среднее количество генотипов ВПЧ-ВР при LSIL у женщин обеих групп составляет -  $2,5 \pm 2,2$ , при HSIL -  $2,5 \pm 1,8$  ( $p=0,891$ ). Установлено, что 71,4% (30/42) женщин с SIL были в возрастной группе 25-39 лет.

Таким образом, патологические результаты согласно всем проведенным исследованиям были получены в 49,3% случаев в I группе и 28,7% во II группе ( $p < 0,001$ ). По данным гистологического исследования SIL и РШМ чаще верифицированы в группе заключенных женщин, чем у пациенток амбулаторного приема (18,7% и 9,3% соответственно,  $p=0,019$ ). Морфологически LSIL было выявлено в 28%, HSIL и РШМ в 28% случаев среди женщин I группы. Во II группе - 15,6% и 28,1% соответственно. Количество случаев SIL в обеих группах не было связано с наличием моно- или коинфекции ( $p > 0,05$ ). Среди женщин с SIL и РШМ достоверно чаще обнаружен 16-й тип ВПЧ ( $p=0,025$ ).

#### **4.2. Прогностическая ценность цитологического метода, кольпоскопии и ВПЧ-тестирования в выявлении LSIL, HSIL и рака шейки матки**

Среди женщин с аномальными результатами исследований прицельная биопсия была проведена у 82 пациенток. Наличие SIL и РШМ подтверждено у 42 женщин (51,2%). Среди них было выявлено 19 случаев LSIL, 21 случай HSIL и в 2 случаях диагностирован плоскоклеточный РШМ. Средний возраст женщин с LSIL составил  $36,8 \pm 9,1$  лет, у пациенток с HSIL -  $35,2 \pm 8,7$  лет ( $p=0,367$ ).

Были рассчитаны показатели чувствительности, специфичности, PPV и NPV для каждого метода исследования (таблица 43).

Таблица 43 - Прогностическая ценность методов исследования в выявлении LSIL (n=82)

Метод исследования	Чувствительность, %	Специфичность, %	PPV, %	NPV, %
Цитология	21,0	87,5	44,4	70,0
Жидкостная цитология	21,0	100	100	72,7

Выявление ДНК ВПЧ-ВР (Qvintip)	57,9	30,0	28,2	60,0
Выявление ДНК ВПЧ-ВР (УЗ)	57,9	30,0	28,2	60,0
Кольпоскопия	57,9	57,5	39,3	74,2

Полученные данные свидетельствуют об одинаково низкой чувствительности цитологического исследования и жидкостной цитологии (21,0%). Необходимо отметить, что специфичность жидкостного цитологического исследования составила 100,0 %. Таким образом, применение жидкостной цитологии не показало ложноположительных результатов. Высокая специфичность также и у стандартного исследования цитологических препаратов (87,5%). При анализе эффективности других методов, оказалось, что чувствительность выявления ДНК ВПЧ-ВР после забора обоими методами - 57,9%, но они обладают низкой специфичностью (30,0%). Средний уровень чувствительности и специфичности установлен для расширенной кольпоскопии (57,9% и 57,5 % соответственно). Эффективность в выявлении HSIL и РШМ продемонстрирована в таблице 44.

Таблица 44 - Прогностическая ценность методов исследования в выявлении HSIL и РШМ (n=82)

Метод исследования	Чувствительность, %	Специфичность, %	PPV,%	NPV,%
Цитология	43,5	87,5	66,7	72,9
Жидкостная цитология	34,8	100	100	72,7
Выявление ДНК ВПЧ-ВР (Qvintip)	87,0	30,0	41,7	80,0
Выявление ДНК ВПЧ-ВР (УЗ)	91,3	30,0	42,9	85,7
Кольпоскопия	78,3	57,5	51,4	82,1

В выявлении HSIL наиболее чувствительным методом оказалось обнаружение ДНК ВПЧ-ВР при взятии материала врачом (91,3%), сопоставимый показатель при взятии материала с помощью Qvintip (87,0%), однако большое количество ложноположительных результатов привело к низкой специфичности тестов (30,0%). В отличие от ВПЧ-тестирования цитологические методы продемонстрировали большую специфичность (цитология – 87,5%, жидкостная цитология- 100,0%), но, с другой стороны, меньшую чувствительность (43,5% и 34,8% соответственно). Таким образом, можно заключить, что цитологические методы редко дают ложноположительные результаты, но в отличие от выявления ВПЧ-ВР выдают больший процент ложноотрицательных результатов.

Для оценки соответствия между результатами цитологического и жидкостного цитологического исследования проведен расчет каппы Коэна и процента согласия. Процент согласия между тестами составил 81,7%, а значение  $k$  определяет соглашение между тестами как хорошее ( $k = 0,41$ ).

Помимо стандартных формул определения прогностической ценности, проведена оценка отношений правдоподобия (ОП) для отрицательного и положительного результатов каждого из диагностических методов (таблица 45).

Таблица 45 - Показатели отношения правдоподобия для выявления LSIL, HSIL и рака шейки матки (n=82)

Метод исследования	LSIL		HSIL и PШМ	
	ОП +	ОП -	ОП+	ОП -
Цитология	1,68	0,90	3,48	0,65
Жидкостная цитология	$\infty$	0,79	$\infty$	0,65
Выявление ДНК ВПЧ-ВР (Qvintip)	0,83	1,40	1,24	0,43
Выявление ДНК ВПЧ-ВР (УЗ)	0,83	1,40	1,30	0,29
Кольпоскопия	1,36	0,73	1,84	0,38

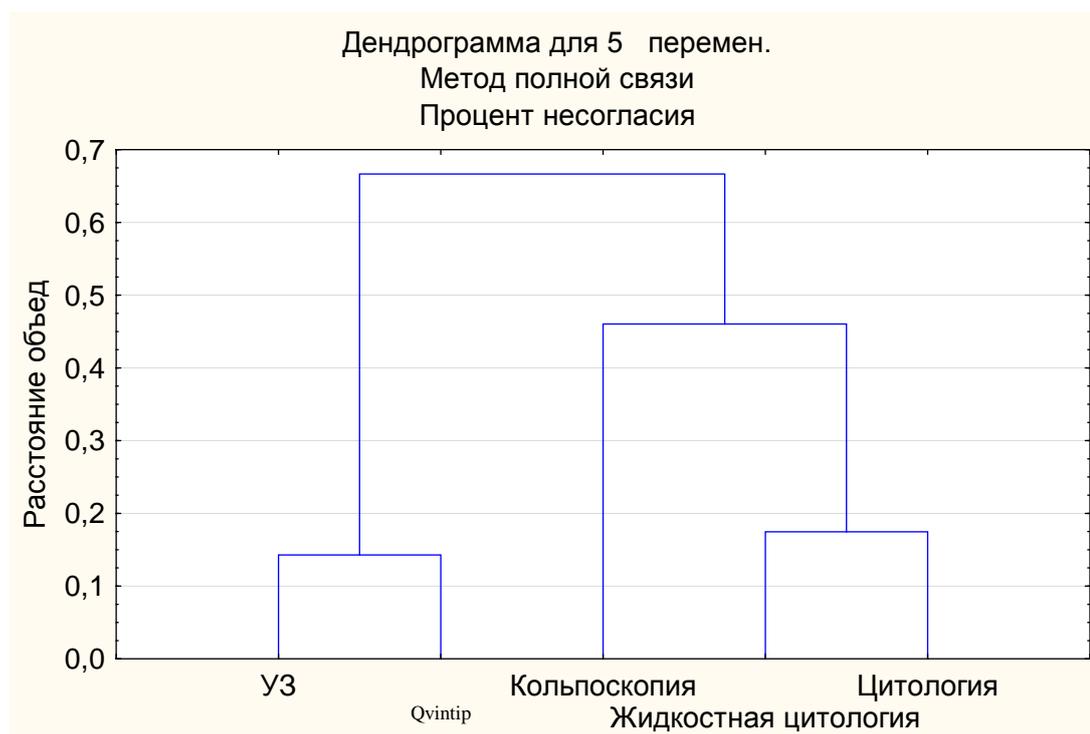
Наиболее высокий показатель ОП+ как при выявлении LSIL, так и HSIL продемонстрировало жидкостное цитологическое исследование (учитывая 100 % специфичность, значение ОП+ стремится к бесконечности). Также высокий показатель ОП+ у стандартного цитологического исследования (1,68 для LSIL;

3,48 для HSIL). Интерпретировать полученные данные в отношении HSIL можно следующим образом: если по данным цитологического исследования выявлен предрак, то вероятность того, что у женщины есть HSIL, в 3,5 раза выше вероятности его отсутствия.

Более низким показателем ОП- обладает выявление ВПЧ-ВР при взятии материала с помощью урогенитального зонда врачом (0,29). Таким образом, при отрицательном результате ВПЧ-тестирования вероятность наличия SIL и P1M в 3,4 раза (1/0,29) меньше вероятности того, что у женщины таких изменений нет.

Применение расширенной кольпоскопии показало средний результат ОП+ (1,84), однако значение ОП- оказалось незначительно ниже, чем у ПЦР после взятия материала с помощью Qvintip (0,38 и 0,43 соответственно).

Для определения процента несогласия между тестами в выявлении HSIL был проведен кластерный анализ (рисунок 31).



\*за меру расстояния принят процент несогласия между методами

Рисунок 31 - Кластерный анализ

Цитологические методы, ВПЧ-тест и кольпоскопия выдают противоречивые результаты (до 70% несогласия). По данным дендрограммы, результаты

кольпоскопии больше согласуются с цитологическими методами, нежели с ВПЧ-тестированием. Матрица расстояния в единицах представлена в таблице 46.

Таблица 46 - Матрица расстояний (процент несогласия) между методами

	Цитология	Жидкостная цитология	Qvintip	УЗ	Кольпоскопия
Цитология	0,00	0,17	0,65	0,67	0,44
Жидкостная цитология	0,17	0,00	0,63	0,65	0,46
Qvintip	0,65	0,63	0,00	0,14	0,52
УЗ	0,67	0,65	0,14	0,00	0,44
Кольпоскопия	0,44	0,46	0,52	0,44	0,00

Таким образом, наименьший процент несогласия между ВПЧ-тестами (забор материала врачом и с помощью Qvintip) - 14%, цитологическими методами - 17%. Наибольшее количество разногласий между цитологическими методами и ВПЧ-тестом (63-67%).

Помимо отдельных методов была проанализирована чувствительность комбинации нескольких исследований (при положительном результате хотя бы одного из методов случай HSIL считался выявленным). Данные представлены в таблице 47.

Таблица 47 - Чувствительность при сочетании методов исследования (n=82)

Методы исследования	LSIL,%	HSIL и рак шейки матки, %
Цитология + ПЦР (УЗ)	68,4	91,3
Цитология+ПЦР(Qvintip)	63,2	87,0
Цитология+кольпоскопия	73,7	82,6
Жидкостная цитология + ПЦР (УЗ)	57,9	91,3
Жидкостная цитология + ПЦР (Qvintip)	57,9	87,0
Жидкостная цитология + кольпоскопия	63,2	82,6
Кольпоскопия+ПЦР (УЗ)	84,2	95,6
Кольпоскопия+ПЦР(Qvintip)	73,7	100,0
Цитология+ПЦР(УЗ)+ кольпоскопия	94,7	95,6
Цитология + ПЦР(Qvintip) +	78,9	100,0

кольпоскопия		
Жидкостная цитология + ПЦР (УЗ) + кольпоскопия	84,2	95,6
Жидкостная цитология + ПЦР (Qvintip) + кольпоскопия	73,7	100,0

Комбинация нескольких диагностических тестов позволяет повысить чувствительность выявления предрака и РШМ. Наибольшей чувствительностью в выявлении LSIL обладает комбинация цитологического метода с выявлением ВПЧ-ВР и проведением расширенной кольпоскопии (94,7%). Из комбинации двух методов наибольшую чувствительность продемонстрировало сочетание кольпоскопии с выявлением ВПЧ-ВР при взятии материала врачом (84,2%). Наименьшей чувствительностью обладает сочетание цитологических методов с ВПЧ-тестированием. В выявлении HSIL и РШМ самым чувствительным оказалось сочетание расширенной кольпоскопии с выявлением ВПЧ-ВР (95,6% при взятии материала врачом и 100,0% при заборе с помощью Qvintip). При добавлении к ВПЧ-тестированию цитологических методов чувствительность осталась прежней (91,3% и 87,0% соответственно). Жидкостное цитологическое исследование показало высокую чувствительность только благодаря сочетанию с ВПЧ-тестированием и кольпоскопией. Недостатком данной модели является невозможность оценить специфичность при сочетании методов.

Для поиска наиболее эффективной модели скрининга все результаты были занесены в статистическую программу для проведения логит-регрессии. Показатели регрессионного коэффициента (B) каждого из методов в выявлении LSIL и HSIL представлены в таблице 48.

Таблица 48 - Регрессионные коэффициенты для различных методов в выявлении

#### SIL

	B0	Цитология	Жидкостная цитология	ВПЧ (УЗ)	ВПЧ (Qvintip)	Кольпоскопия
LSIL	-54,9451	-0,627308	2,950408E+01	-0,744506	-0,796562	0,173873
HSIL	-57,4179	0,978881	2,663908E+01	0,310212	0,977886	1,239667

Наибольшее влияние на прогностическую модель оказывает жидкостная цитология, этот факт связан со 100% специфичностью данного метода. Чувствительность при совокупности всех методов в выявлении LSIL составила 36,8%, специфичность - 87,5%. Чувствительность и специфичность при комбинации методов исследования в выявлении HSIL представлены в таблице 49.

Таблица 49 - Эффективность выявления HSIL и PШМ при сочетании различных методов в прогностической модели (p<0,001)

Методы исследования	Чувствительность %	Специфичность %	Доля предсказанных результатов,%
Цитология + ПЦР (УЗ)	43,5	97,5	77,8
Цитология+ПЦР(Qvintip)	43,5	97,5	77,8
Цитология+кольпоскопия	51,2	97,5	80,0
Жидкостная цитология + ПЦР (УЗ)	34,8	100,0	76,2
Жидкостная цитология + ПЦР (Qvintip)	34,8	100,0	76,2
Жидкостная цитология + кольпоскопия	34,8	100,0	76,2
Кольпоскопия+ПЦР (УЗ)	73,9	72,5	73,0
Кольпоскопия+ПЦР(Qvintip)	65,2	75,0	71,4
Цитология+ПЦР(УЗ)+кольпоскопия	43,5	97,5	77,8
Цитология + ПЦР(Qvintip) + кольпоскопия	43,5	97,5	77,8
Жидкостная цитология + ПЦР (УЗ) + кольпоскопия	34,8	100,0	76,2
Жидкостная цитология + ПЦР (Qvintip) + кольпоскопия	34,8	100,0	76,2
Сочетание всех методов	52,2	97,5	81,0

Согласно представленным данным сочетание кольпоскопии и ВПЧ-тестирования наиболее эффективно (при взятии материала врачом чувствительность составила 73,9%, специфичность - 72,5%, при самозаборе 65,2%

и 75,0% соответственно). Жидкостная цитология при сочетании с другими методами повышает специфичность до 100%.

Согласно полученным данным был разработан алгоритм скрининга РШМ, который представлен на рисунке 32.

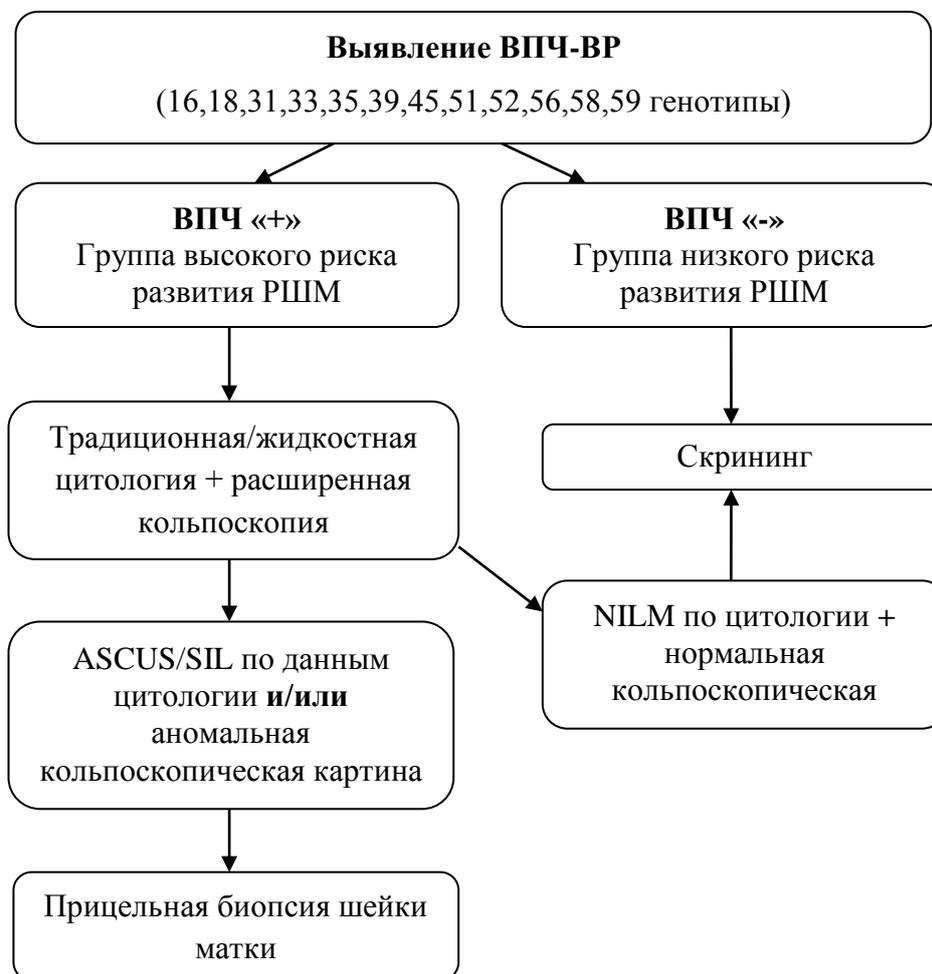


Рисунок 32 - Алгоритм скрининга РШМ

Таким образом, все исследуемые методы обладают низкой чувствительностью в выявлении LSIL. Наибольшей специфичностью и ОП+ как в выявлении LSIL, так и HSIL обладает жидкостное цитологическое исследование (специфичность - 100%). Эффективность выявления HSIL выше в случае применения ВПЧ-тестирования независимо от способа забора материала (при взятии материала врачом - 87%, при помощи Qvintip - 91,3%). Результаты традиционной и жидкостной цитологии, а также двух методик забора материала для ВПЧ-тестирования сопоставимы (процент несогласия - 17% и 14% соответственно). Результаты между различными методами исследования

разнородны (до 67% несогласия). Наиболее эффективной прогностической моделью в выявлении HSIL является сочетание кольпоскопии с ВПЧ-тестированием (чувствительность - 73,9%; специфичность - 72,5%). Добавление к ВПЧ-тесту жидкостной цитологии повышает специфичность до 100%.

#### **4.3. Сравнительная оценка прогностической ценности определения ВПЧ-ВР с помощью системы самозабора и ВПЧ-теста материала, взятого исследователем**

Для сравнительной оценки выявления различных генотипов ВПЧ-ВР были сравнены результаты ПЦР после взятия материала врачом и при помощи устройства для самозабора среди женщин I и II групп. Среди женщин I группы (n=150) ВПЧ-ВР был выявлен у 55 женщин, II группы (n=150) у 39 женщин. Для определения согласия между тестами в выявлении ВПЧ-ВР был проведен анализ с использованием коэффициента согласованности - k (таблица 50).

Таблица 50 - Выявление ВПЧ-ВР при взятии материала врачом и при самостоятельном взятии мазка в группах

	Оба метода «+» n (%)	Оба метода «-» n (%)	Выявил только УЗ	Выявил только Qvintip	% согласия	k	95% ДИ
I группа (n=150)	36 (24,0)	95 (63,3)	10 (6,7)	9 (6,0)	87,3	0,70	0,54-0,82
2 группа (n=150)	35 (23,3)	111 (74,0)	1 (0,7)	3 (2,0)	97,3	0,93	0,80-0,96

В выявлении ВПЧ-ВР обе группы продемонстрировали высокий процент согласия между взятием материала врачом и забором материала при помощи устройства Qvintip. Однако процент согласия во II группе выше, чем в первой (87,3 и 97,3 соответственно). Коэффициент согласованности во II группе также оказался выше (0,93 против 0,70 в I группе). При интерпретации полученного показателя k оказалось, что во II группе коэффициент согласованности определен как почти идеальное соглашение (результат  $\geq 0,81$ ), тогда как в I группе согласие считается существенным (результат в диапазоне 0,61-0,80).

В общем ВПЧ был обнаружен у 31,3% пациенток (94/300). Оба метода дали отрицательный результат в 68,7% случаев (206/300). Всего было обнаружено 208 генотипов ВПЧ (оба метода забора). При помощи самостоятельного взятия материала выявлено 187 генотипов, после забора врачом – 191 генотип. Коэффициент соответствия был подсчитан для каждого генотипа. Сводные данные по количеству выявленных генотипов при помощи обоих методов представлены в таблице 51 (так как оба метода дали отрицательный результат относительно всех генотипов у 206 женщин, то отдельно колонка не выделена).

Таблица 51 - Согласованность в выявлении различных генотипов ВПЧ-ВР после взятия материала врачом и с помощью Qvintip (n=94)

Генотип	Оба метода «+», n(%)	Выявил только Qvintip, n(%)	Выявил только УЗ, n(%)	% согласия	k	95% ДИ
16	23 (24,4)	4 (4,2)	6 (6,4)	95,8	0,80	0,63-0,90
18	7 (7,4)	-	1 (1,1)	99,5	0,93	0,58-0,93
31	18 (19,1)	2 (2,1)	2 (2,1)	98,2	0,89	0,70-0,97
33	15 (16,0)	2(2,1)	2(2,1)	98,2	0,87	0,66-0,97
35	8 (8,5)	-	-	100	1,0	0,68-1,0
39	16 (17,0)	3 (3,2)	2(2,1)	97,8	0,85	0,64-0,95
45	7(7,4)	1(1,1)	-	99,5	0,93	0,58-0,93
51	16(17,0)	1(1,1)	1(1,1)	99,1	0,94	0,74-0,99
52	19 (20,2)	2(2,1)	3 (3,2)	97,8	0,87	0,69-0,95
56	13 (13,8)	1(1,1)	-	99,5	0,96	0,74-0,96
58	19( 20,2)	-	3 (3,2)	98,7	0,92	0,75-0,92
59	9 (9,6)	1(1,1)	1(1,1)	99,1	0,89	0,59-0,99

Полученные данные свидетельствуют о высоком проценте согласия и уровне коэффициента согласованности между тестами в выявлении различных генотипов ВПЧ-ВР. Однако соглашение между тестами в выявлении 16-го генотипа является существенным, но не идеальным ( $k=0,80$ ), что свидетельствует о незначительном расхождении в результатах диагностических тестов. Идеальное соглашение и 100% согласие установлено только в выявлении 35-го генотипа (оба теста показали положительный результат).

При более детальном анализе выяснилось, что разногласия в результатах тестов присутствовали у 7,7% женщин (23/300). Более чем в 2/3 случаев расхождение зарегистрировано у женщин, находящихся в местах лишения свободы (19/23 случаев). Подобный результат может быть связан с несоблюдением техники самостоятельного взятия образца у данной категории женщин. Также обнаружено, что в 60,9 % случаев (14/23) разногласия между тестами присутствовали при моноинфекции.

Сравнительная оценка проведена и среди женщин III (n=153) и IV группы (n=306), где проводилось выявление ВПЧ-ВР без генотипирования. У женщин IV группы ВПЧ-тест был отрицательный после обеих методик забора материала (таблица 52).

Таблица 52 - Согласованность в выявлении различных генотипов ВПЧ-ВР после взятия материала врачом и с помощью Qvintip (n=459)

Оба метода «+» n (%)	Оба метода «-» n (%)	Выявил только УЗ n (%)	Выявил только Qvintip n (%)	% согласия	k	95% ДИ
117 (25,5)	306 (66,7)	14 (3,0)	22 (4,8)	92,2	0,81	0,74-0,86

По представленным данным согласованность между двумя методами забора материала в исследуемых группах является почти идеальной (k=0,81), а процент согласия более 90%.

Таким образом, согласованность между двумя методиками забора почти идеальная (k=0,81, процент согласия - 92,2). Результаты генотипирования также сопоставимы (k=0,80-1,0, процент согласия >95%). В 82,6% случаев разногласия были обнаружены в группе заключенных женщин. Выявление ВПЧ-ВР после самостоятельного взятия материала при помощи устройства Qvintip соответствует результатам ВПЧ-тестирования после взятия материала врачом и может быть использовано в качестве альтернативы стандартному забору материала в гинекологическом кабинете.

**Резюме.** Патологические результаты согласно всем проведенным исследованиям были получены в 49,3% случаев в I группе и 28,7% во II группе ( $p < 0,001$ ). По данным гистологического исследования SIL и РШМ чаще верифицированы в группе заключенных женщин, чем у пациенток амбулаторного приема (18,7% и 9,3% соответственно,  $p = 0,019$ ). Количество случаев SIL в обеих группах не было связано с наличием моно- или коинфекции ( $p > 0,05$ ). Среди женщин с SIL и РШМ достоверно чаще обнаружен 16-й тип ВПЧ ( $p = 0,025$ ).

В выявлении LSIL все методы исследования обладают низкой чувствительностью (цитологические - 21%, ВПЧ-тест и кольпоскопия - 57,9%). Наибольшей специфичностью и ОП+ как в выявлении LSIL, так и HSIL обладает жидкостное цитологическое исследование (не было зарегистрировано ложноположительных результатов) - специфичность составила 100%. Эффективность выявления HSIL выше в случае применения ВПЧ-тестирования независимо от способа забора материала (при взятии материала врачом - 87%, при помощи Qvintip - 91,3%), однако, данный тест демонстрирует большое количество ложноположительных результатов (специфичность обеих методик забора - 30%). Согласно проведенному кластерному анализу результаты традиционной и жидкостной цитологии, а также двух методик забора материала для ВПЧ-тестирования сопоставимы (процент несогласия - 17% и 14% соответственно). Между цитологическими методами исследования, выявлением ВПЧ-ВР и кольпоскопией процент несогласия достигает 67%, что говорит о разнородности полученных результатов. Прогностическая модель, построенная с применением логистической регрессии, обладает низкой чувствительностью в выявлении LSIL независимо от включенных в нее методов (не более 36,8%). Наиболее эффективной прогностической моделью в выявлении HSIL является сочетание кольпоскопии с ВПЧ-тестированием (чувствительность - 73,9%; специфичность - 72,5%). Полученные данные говорят, что для формирования группы риска по развитию РШМ необходимо проведение изолированного ВПЧ-тестирования (самостоятельное взятие материала обладает сопоставимой чувствительностью и специфичностью по сравнению с взятием материала врачом). Добавление к ВПЧ-

тесту жидкостной цитологии повышает специфичность до 100%. При получении положительного результата ПЦР-диагностики необходимо проведение кольпоскопии и цитологического метода для комплексной оценки и персонализированного подхода к каждой женщине.

Коэффициент согласованности между результатом ВПЧ-тестирования после самозабора и взятия материала врачом находится на уровне почти идеального соответствия между тестами ( $k=0,81$ ) при высоком проценте согласия - 92,2%. Результаты генотипирования также сопоставимы: между тестами установлено существенное согласие в выявлении 16-го генотипа ВПЧ ( $k=0,80$ ), тогда как по другим подтипам - почти идеальное соответствие ( $k=0,85-1,0$ ). Процент согласия относительно всех генотипов  $>95\%$ . При анализе согласованности в группе женщин, находящихся в местах лишения свободы, установлено 19 случаев (34,5%) несовпадения результатов ВПЧ-теста ( $k=0,70$ ). Среди женщин амбулаторного приема несовпадение было только в 4-х случаях ( $k=0,93$ ). Обнаружено, что в 60,9 % случаев разногласия между тестами присутствовали при моноинфекции. Согласно полученным данным можно заключить, что выявление ВПЧ-ВР после самостоятельного взятия материала при помощи устройства Qvintip соответствует результатам ВПЧ-тестирования после взятия материала врачом и может быть использовано в качестве альтернативы стандартному забору материала в гинекологическом кабинете. Особенности менталитета женщин, находящихся в местах лишения свободы, диктуют целесообразность забора материала обученным медицинским персоналом, так как основной процент разногласий (82,6%) обнаружен именно у данного контингента.

## ГЛАВА 5. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ВПЧ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИНТЕРФЕРОНА АЛЬФА-2В

Для оценки эффективности препарата интерферона альфа – 2b в снижении вирусной нагрузки у женщин, инфицированных ВПЧ высокого онкогенного риска, проведено рандомизированное открытое плацебо-неконтролируемое исследование. Были обследованы 60 женщин репродуктивного возраста (18-45 лет). Рандомизация проведена методом конвертов, женщины были разделены на 2 группы. V группу составили 30 женщин, которым был назначен препарат интерферона альфа – 2b «Виферон» (производитель ООО «Ферон», Россия) в форме суппозиторий для ректального применения 1000000 МЕ. Способ применения – по 1 суппозиторию ректально 2 раза в день (промежуток между введением препарата - 12 часов). Длительность лечения составила 10 дней.

В VI группу были включены 30 ВПЧ-инфицированных женщин, которым препарат не был назначен. Пациентки данной группы были приглашены только на контрольный осмотр через 1 месяц.

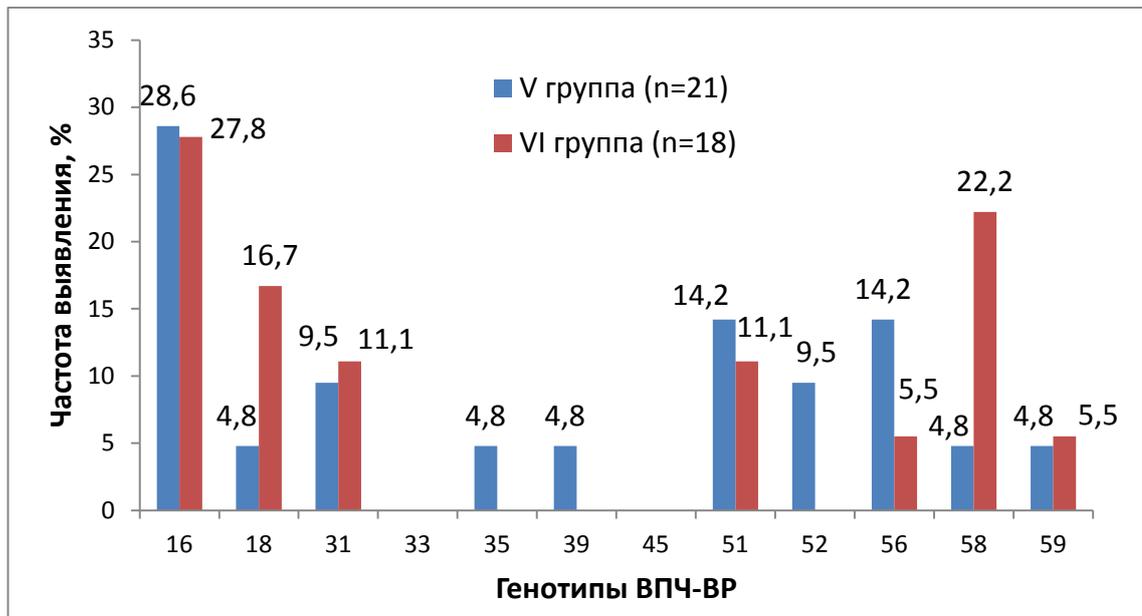
Дизайн исследования включал в себя 3 визита. Во время первого визита проведено анкетирование и забор материала с влажной части шейки матки для последующего исследования на наличие ВПЧ (16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59-й генотипы), определения вирусной нагрузки каждого подтипа методом ПЦР в режиме реального времени. Во время второго визита проведены оценка критериев включения/исключения, рандомизация в группы, назначение и учет препарата пациентам V группы. Третий визит для обеих групп был организован через 1 месяц после начала исследования, проводилось повторное обследование для качественного и количественного определения ВПЧ-ВР. Критериями эффективности препарата считалось снижение вирусной нагрузки или отрицательный результат ВПЧ-тестирования. Также была оценена безопасность и переносимость препарата «Виферон» в исследуемой группе.

Средний возраст женщин V группы составил  $31,7 \pm 8,4$  года, VI группы -  $35,0 \pm 8,5$  лет. Различия по возрасту статистически не значимы ( $p = 0,081$ ).

Из V группы завершили исследование 29/30 женщин (одна женщина была исключена в связи с беременностью раннего срока). В VI группе исследование завершили 28 женщин (две пациентки не явились на контрольное обследование).

При анализе выявленных генотипов ВПЧ-ВР установлено, что в V группе моноинфекция была диагностирована у 21/29 женщины (72,4%), в VI группе у 18/28 женщин (64,3 %). Сочетанная инфекция была выявлена у 27,6 % и 35,7% пациенток соответственно. Между группами не было различий по частоте встречаемости моно- и сочетанной инфекции ( $\chi^2 = 0,140$ ;  $p=0,708$ ).

В V группе среди 29 женщин обнаружено 39 генотипов, в VI группе среди 28 женщин – 47 генотипов ВПЧ-ВР. Распределение по генотипам в исследуемых группах при моноинфекции проиллюстрировано на рисунке 33.

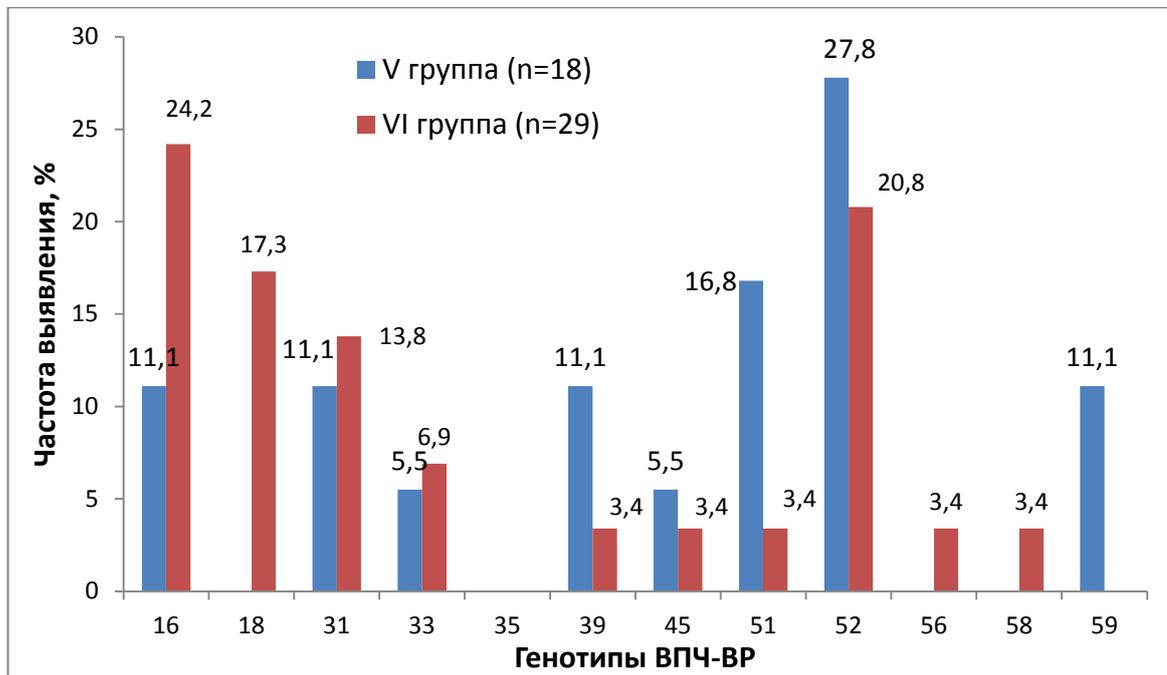


\* $p>0,05$

Рисунок 33 - Частота встречаемости генотипов ВПЧ-ВР при моноинфекции

Согласно представленной диаграмме наиболее часто при моноинфекции в обеих группах встречался 16-й генотип ВПЧ (6 случаев в V группе и 5 случаев в VI группе). В VI группе также часто встречались 18-й и 58-й генотипы (16,7% и 22,2% соответственно), тогда как в V группе 51-й и 56-й генотипы (14,2%). Различия по частоте встречаемости различных генотипов статистически не значимы ( $p>0,05$ ). Из всех изученных генотипов в обеих группах не были представлены 33 и 45-й генотипы ВПЧ.

Частота встречаемости генотипов ВПЧ в исследуемых группах при коинфекции отображена на рисунке 34 (данные рассчитаны по количеству выявленных генотипов в каждой группе).



\* $p > 0,05$

Рисунок 34 - Частота встречаемости генотипов ВПЧ-ВР при сочетанной инфекции

Анализируя частоту выявления ВПЧ при коинфекции, установлено, что в обеих группах не было выявлено 35-го генотипа. Чаще других в V группе были обнаружены 52,51,16,59-й типы ВПЧ, в VI группе - 16,52,18-й типы. Различия по частоте встречаемости различных генотипов между группами при сочетанной инфекции были статистически незначимы ( $p > 0,05$ ).

Всем женщинам проведено исследование для определения количественной нагрузки каждого выявленного генотипа ВПЧ. Определение клинической значимости количественной нагрузки ВПЧ оценивалось по следующим уровням: клинически малозначимое количество ВПЧ - менее 3 Lg (ВПЧ/  $10^5$  клеток); клинически значимое количество ВПЧ - от 3 до 5 Lg (ВПЧ/  $10^5$  клеток); повышенная вирусная нагрузка – более 5 Lg (ВПЧ/  $10^5$  клеток).

Согласно результатам лабораторного исследования при моноинфекции у женщин V группы в 38,1% случаев выявлена повышенная вирусная нагрузка ( $>5,0$  Lg копий), в VI группе у половины пациенток диагностировано малозначимое

количество ВПЧ (<3,0 Lg копий). Сводные данные по уровню вирусной нагрузки представлены в таблице 53.

Таблица 53 - Уровень вирусной нагрузки ВПЧ в группах при моноинфекции

Вирусная нагрузка, Lg (ВПЧ/ 10 <sup>5</sup> клеток)	V группа (n=21)		VI группа (n=18)		$\chi^2$	p
	Абс.	%	Абс.	%		
< 3,0	6	28,6	9	50,0	1,08	0,299
3,0-5,0	7	33,3	6	33,3	0,12	0,729
>5,0	8	38,1	3	16,7	0,130*	0,130

\*точный критерий Фишера

Несмотря на то что частота повышенного уровня вирусной нагрузки ВПЧ в V группе выше, чем у пациенток VI группы (38,1% и 16,7% соответственно), достоверных различий не выявлено (p=0,130). В обеих группах одинаковый процент женщин с клинически значимым количеством ВПЧ-ВР (33,3%). В целом средний показатель вирусной нагрузки в V группе составил 3,5±1,6 Lg (ВПЧ/ 10<sup>5</sup> клеток) (Me=3,0), в VI группе - 3,4±1,9 Lg (ВПЧ/ 10<sup>5</sup> клеток) (Me=3,6). Достоверных отличий между группами не найдено (p = 0,473). Количественный показатель содержания ВПЧ-ВР был оценен отдельно в отношении моноинфекции и сочетания нескольких генотипов ВПЧ-ВР в обеих группах (таблица 54).

Таблица 54 - Вирусная нагрузка ВПЧ-ВР у пациенток с моно- и коинфекцией, Lg (ВПЧ/ 10<sup>5</sup> клеток)

ВПЧ-ВР		V группа (n=29)	VI группа (n=28)	p
Моноинфекция	M±σ	3,7±1,7	3,1±1,7	0,245
	Me	3,8	2,8	
	25-й процентиль	2,9	1,7	
	75-й процентиль	5,2	3,9	
Кoineкция	M	3,2±1,4	3,6±2,1	0,888
	Me	3,2	3,5	

	25-й процентиль	2,4	1,7	
	75-й процентиль	4,1	5,0	

При моноинфекции в V группе медиана была равна 3,8 Lg (ВПЧ/ 10<sup>5</sup> клеток), то есть являлась клинически значимой, тогда как в VI группе количественный показатель находился на уровне малозначимого количества ВПЧ (Me=2,8 Lg копий). Однако различия между группами оказались статистически не значимы как при моноинфекции (p=0,245), так и при сочетании нескольких генотипов ВПЧ-ВР (p=0,888).

Через 1 месяц после проведенного лечения пациенток V группы и окончания наблюдения женщин VI группы был проведен повторный забор материала для качественного и количественного определения ВПЧ-ВР. Среди женщин, получавших препарат интерферона альфа-2b, не было отмечено аллергических реакций и других побочных эффектов. При контрольном исследовании обнаружено, что у 10 пациенток V группы (34,5%) и у 8 пациенток VI группы (28,6%) ВПЧ-тест был отрицательный (p=0,841). Данные представлены в таблице 55.

Таблица 55 - Уровень вирусной нагрузки в группах при контрольном исследовании

Вирусная нагрузка, Lg (ВПЧ/ 10 <sup>5</sup> клеток)	V группа (n=29)		VI группа (n=28)		$\chi^2$	p
	Абс.	%	Абс.	%		
Не обнаружено	10	34,5	8	28,6	0,04	0,841
< 3,0	10	34,5	7	25,0	0,24	0,624
3,0-5,0	5	17,2	6	21,4	0,16	0,689
>5,0	4	13,8	7	25,0	0,231*	0,231

\*точный критерий Фишера

Элиминация ВПЧ произошла в основном при моноинфекции, но среди женщин, получавших «Виферон», в 20,0% случаев (2/10) отрицательный результат ВПЧ-теста зарегистрирован у пациенток с сочетанной инфекцией. В

целом вирусная нагрузка ВПЧ-ВР у женщин V группы  $1,9 \pm 2,0$  Lg (ВПЧ/  $10^5$  клеток), в VI группе  $2,8 \pm 2,5$  Lg (ВПЧ/  $10^5$  клеток). Количественная концентрация ВПЧ во время первого (визит 0) и контрольного исследований представлена в таблице 56.

Таблица 56 - Уровень вирусной нагрузки в группах, Lg (ВПЧ/  $10^5$  клеток)

		V группа (n=29)	VI группа (n=28)	p (U критерий Манна- Уитни)
Визит 0	M±σ	3,5±1,6	3,4±1,9	0,473
	Me	3,6	3,0	
	25-й перцентиль	2,4	1,7	
	75-й перцентиль	4,9	4,9	
Контрольное исследование	M±σ	1,9 ± 2,0	2,8 ± 2,5 Lg	0,045*
	Me	2,6	4,1	
	25-й перцентиль	2,1	2,8	
	75-й перцентиль	4,5	5,5	
p (критерий Вилкоксона)		< 0,001*	0,012*	

\* статистически значимые отличия

Вирусная нагрузка во время контрольного исследования оказалась достоверно ниже, чем в начале исследования в обеих группах ( $p_V < 0,001$   $p_{VI} = 0,012$ ). Медиана среди женщин, получавших интерферон, (визит 0) находилась на уровне клинически значимого количества ВПЧ (Me=3,6), при контрольном исследовании - на уровне малозначимого количества (Me=2,6), тогда как среди женщин, не получавших препарат, медиана осталась на уровне значимого количества ВПЧ-ВР (Me=4,1). При анализе U-критерия различия в вирусной нагрузке между исследуемыми группами были статистически значимы ( $p=0,045$ ). Количественная концентрация ВПЧ снизилась в общем на 45,5% среди женщин V группы, на 18,3% у женщин VI группы ( $p=0,013$ ).

**Резюме.** По данным рандомизированного открытого плацебо-неконтролируемого исследования, применение препарата интерферона альфа-2b «Виферон» (ООО «Ферон») в форме ректальных суппозиториев по 2 млн. МЕ в сутки в течение 10 дней у женщин репродуктивного возраста, инфицированных ВПЧ-ВР, способствовало снижению количественной концентрации ВПЧ на 45,5%, тогда как в группе без лечения - на 18% ( $p=0,013$ ). Внутри обеих групп вирусная нагрузка при контрольном исследовании через 1 месяц была достоверно ниже, чем при первом обследовании ( $p<0,05$ ). Однако количественная концентрация ВПЧ в группе женщин, применявших интерферон альфа, была статистически значимо ниже, чем в группе наблюдения ( $p=0,045$ ). После лечения вирусная нагрузка снизилась до малозначимого количества ( $Me=2,6$  Lg (ВПЧ/  $10^5$  клеток)), а в группе без лечения осталась на уровне клинически значимой вирусной нагрузки ( $Me=4,1$  Lg (ВПЧ/  $10^5$  клеток)). Частота элиминации ВПЧ-ВР была одинаково высокой в обеих группах: в V группе зарегистрирована в 34,5 % случаев, в VI группе у 28,6% пациенток ( $p=0,841$ ). Побочных эффектов, аллергических реакций при использовании препарата «Виферон» за время исследования не отмечено.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на существующую систему диспансеризации женского населения с проведением цитологического скрининга, показатель заболеваемости и смертности от РШМ остается на уровне развивающихся стран. Необходимость разработки и внедрения эффективной программы скрининга в России очевидна. Существующая модель с учетом низкой чувствительности цитологического метода и малым охватом женского населения не может обеспечить успеха в борьбе с РШМ. Главным этиологическим фактором развития РШМ является ВПЧ-ВР. Распространенность в России изучена недостаточно, а женщины, находящиеся в местах лишения свободы, не обследованы. По данным настоящего исследования частота встречаемости ВПЧ-ВР среди заключенных женщин составляет 36,7%, у женщин амбулаторного приема - 26% ( $p=0,046$ ). Для сравнения: инфицированность ВПЧ-ВР у жителей Санкт-Петербурга -13%, Казахстана - 26,0%, в республике Беларусь и Гомельской области - 35,6%, в республике Тыва - 38,2%, в Томской области - 49,4% [66;81;101;226]. В обеих группах ВПЧ инфекция чаще была диагностирована в возрасте 25-39 лет, на их долю пришлось 69,1% случаев в I группе и 79,4 % во II группе.

Среди заключенных женщин достоверно чаще встречались ВПЧ16 (45,3%), ВПЧ52 (35,8%) и ВПЧ33 (30,2%). Во II группе чаще, но без статистически значимых различий были выявлены ВПЧ51 (25,6%), ВПЧ16 (23,1%), ВПЧ31 (20,6%), что в целом соответствует данным литературы. Наиболее распространены 16 и 31 генотипы ВПЧ (32,3% и 16,5% соответственно) [80]. В Казахстане преобладают 16 и 18 генотипы (18,4% и 9,22% соответственно), Бурятии - 16,31,33 типы [3;92]. Среди заключенных женщин чаще встречалась сочетанная инфекция, у 44,1% - сочетание  $\geq 4$  генотипов, тогда как в группе амбулаторного приема преобладала моноинфекция (56%) и сочетание максимум 3 генотипов ВПЧ. В исследовании Белокрыницкой Т.Е. (2017) сочетанная инфекция была диагностирована у 51,2% женщин амбулаторного приема.

Среди женщин, находящихся в местах лишения свободы, 44,7% страдали наркотической зависимостью, 94,5% курили или курят. Они раньше начинали половую жизнь ( $p < 0,001$ ), имели большее количество беременностей ( $p = 0,002$ ), ИППП ( $p < 0,001$ ), 33,3% женщин были инфицированы ВИЧ, из них 58,2% - инфицированы ВПЧ-ВР. ВИЧ-инфицированные женщины достоверно чаще имеют ВПЧ39 и сочетание 4-х и более генотипов ВПЧ-ВР. Установлено, что длительность течения ВИЧ-инфекции у ВПЧ+ пациенток статистически значимо выше, чем у женщин с отрицательным результатом ВПЧ-тестирования ( $p = 0,005$ ). Женщины с ВИЧ-инфекцией, принимающие АРВТ, были реже инфицированы ВПЧ-ВР ( $OR = 0,13$ ;  $95\%ДИ = 0,03-0,58$ ;  $p = 0,006$ ). Во многих исследованиях показано, что у ВИЧ инфицированных женщины в 4 раза чаще встречается папилломавирусная инфекция, а среди причин смерти в возрасте моложе 30 лет лидирует РШМ [59]. Применение препаратов АРВТ способствует снижению вирусной нагрузки ВИЧ, улучшает иммунный ответ и снижает риск инфицирования ВПЧ [6;161].

Предраковые изменения у пациенток I и II групп по данным цитологического исследования выявлены соответственно в 10,6% и 3,3 % случаев ( $p = 0,024$ ), жидкостной цитологии - 6,6% и 2,7% ( $p = 0,085$ ), кольпоскопии - 21,3% и 18% ( $p = 0,467$ ). Патологические результаты согласно всем проведенным исследованиям были получены у 74 женщин (49,3%) I группы и у 43 женщин (28,7%) II группы ( $p < 0,001$ ). Предраковые изменения и РШМ по результатам гистологического исследования были выявлены в 56% случаев (28/50) среди женщин I группы и в 43,7% случаев (14/32) среди женщин II группы ( $p = 0,279$ ). В I группе CIN2 и CIN3 выявлены у 18%, CIS у 6%, во II группе - 21,9% и 6,2% соответственно. Среди заключенных было верифицировано 2 случая РШМ (4,0%). При обобщении полученных результатов двух групп установлено, что средний возраст женщин с LSIL составил  $36,8 \pm 9,1$  лет, у пациенток с HSIL -  $35,2 \pm 8,7$  лет ( $p = 0,367$ ). Установлено, что 71,4% женщин с SIL были в возрастной группе 25-39 лет. Похожее исследование продемонстрировало возраст LSIL -  $35,2 \pm 8,5$  года, HSIL -  $39,9 \pm 6,4$  года, а наибольшее количество случаев SIL зарегистрировано в

возрасте 26-35 лет [43]. Из всех генотипов у женщин с наличием SIL и РШМ достоверно чаще встречался только ВПЧ 16 ( $p=0,025$ ), что подтверждают и другие исследования [43;265;268;270].

Многие факторы риска инфицирования ВПЧ, установленные в нашем исследовании, согласуются с данными литературы. Наибольшая частота инфицирования зарегистрирована в возрасте  $\leq 29$  лет ( $OR=2,13$ ). Показано, что в возрасте старше 30 лет частота инфицированности снижается в несколько раз [230;260]. К особенностям полового поведения, приводящим к увеличению риска инфицирования ВПЧ, относятся начало половой жизни  $\leq 16$  лет ( $OR=2,93$ ), тогда как при половом дебюте в возрасте  $\geq 20$  лет, риск инфицирования снижается ( $OR=0,57$ ), наличие  $\geq 3$  половых партнеров за всю жизнь ( $OR=2,75$ ) и  $\geq 2$  половых партнеров за последние 3 года ( $OR=2,53$ ) [155;227;240;254;266]. Из социальных факторов - отсутствие высшего образования ( $OR=1,62$ ), семейное положение ( $OR=2,13$  для незамужних женщин), курение ( $OR=1,89$ ) и наркотическая зависимость ( $OR=2,73$ ). Онкогенное действие бензопирена (вещества, входящего в состав табака) было доказано во многих исследованиях [47;99;206;210]. Оказалось, что у женщин, прекративших курить, риск инфицирования ВПЧ ниже ( $OR=0,49$ ; 95%ДИ 0,26-0,92), чем у женщин, продолжающих курить ( $OR=2,04$ ; 95%ДИ = 1,08-3,88). Взаимосвязь наркотической зависимости и ВПЧ-инфекции скорее связана с контингентом лиц, употребляющих инъекционные наркотики (высокая частота ВИЧ-инфекции, вредных привычек и рискованное сексуальное поведение). В группу повышенного риска инфицирования ВПЧ и развития РШМ входят женщины, инфицированные ВИЧ ( $OR=4,23$ ). У ВИЧ-инфицированных женщин достоверно выше частота встречаемости ВПЧ-ВР, чаще присутствует сочетание нескольких генотипов и в 3-5 раз быстрее происходит развитие CIN и РШМ [159;187;251]. Женщины с ИППП чаще инфицированы ВПЧ-ВР: при трихомониазе  $OR=2,91$ , хламидиозе  $OR=2,40$ . В исследовании Белокреницкой Т.Е. (2015) было отмечено, что хламидийная инфекция - конфаундинг фактор развития HSIL. Связи частоты ВПЧ-инфицирования с бактериальным вагинозом, кандидозом и воспалительными заболеваниями, как в других исследованиях, не

найденно [98;100]. На риск инфицирования ВПЧ, в отличие от других исследований, не влияет применение различных методов контрацепции [169;189;227]. Риск инфицирования ВПЧ выше у женщин с отсутствием беременностей в анамнезе (OR=2,15), олигоменореей (OR=2,43) и женщин, применяющих спринцевание в качестве гигиены (OR=2,93). Показано, что ВПЧ может отрицательно влиять на волны инвазии трофобласта и оказывать негативное действие на оплодотворение яйцеклетки [201;238]. Частота бесплодия в группах не изучалась, но возможно, что именно угнетающее действие ВПЧ на репродуктивную функцию и повлияло на частоту инфицирования у этих женщин. У пациенток с ВПЧ реже встречались такие гинекологические заболевания, как эндометриоз (OR=0,4) и миома матки (OR=0,53). Не доказана роль хирургических манипуляций на шейке матки, количества родов и аборт, наличия соматических заболеваний, онкологического анамнеза у близких родственников ( $p>0,05$ ).

При анализе прогностической ценности установлено, что все исследуемые методы обладают низкой чувствительностью в выявлении LSIL (цитологические методы-21%, ВПЧ-тестирование и кольпоскопия - 57,9%). Наибольшей специфичностью и ОП+ как в выявлении LSIL, так и HSIL обладает жидкостное цитологическое исследование (специфичность - 100%). Процент несогласия между методами достигает 67%. Наименьшее количество разногласий между ВПЧ-тестами после двух методик забора материала (14%), а также между цитологическими методами (17%). Эффективность выявления HSIL выше в случае применения ВПЧ-тестирования (чувствительность при заборе материала врачом - 91,3%, при самозаборе - 87%), однако, данный тест обладает низкой специфичностью - 30%. При сочетании жидкостного цитологического исследования с ВПЧ-тестом специфичность возрастает до 100%.

Низкая чувствительность цитологического метода показана во многих исследованиях и не превышает 60% [39;118]. Чувствительность и специфичность стандартной и жидкостной цитологии сопоставима, но количество неадекватных результатов при жидкостном исследовании меньше на 95% [82;83]. Установлено, что гибридный метод скрининга (сочетание ВПЧ-теста и цитологии) является

более чувствительным, чем применение только цитологического исследования, но менее чувствительным по сравнению с ВПЧ-тестированием [132;152;232;275]. Чувствительность кольпоскопии в выявлении HSIL варьируется от 29 до 100 %, специфичность от 12 до 88 % [259]. В нашем исследовании чувствительность составила 78,3%, специфичность - 57,5%.

С учетом того, что ВПЧ-тест обладает наибольшей чувствительностью, необходимо его применение в качестве первичного метода для организованного скрининга женского населения, что позволит выделить группу риска по развитию SIL и РШМ. В отличие от ВПЧ-тестирования цитологические методы и кольпоскопия позволяют оценить уже развившийся предрак и обладают большей долей ложноотрицательных результатов. При положительном ВПЧ-тесте необходимы дополнительные обследования: проведение жидкостной цитологии (при ограниченных ресурсах - традиционное цитологическое исследование) и расширенной кольпоскопии. При патологическом результате цитологии/наличии аномальной кольпоскопической картины целесообразно проведение прицельной биопсии шейки матки. Подобный алгоритм позволит минимизировать число пропущенных случаев HSIL и РШМ.

Применение в качестве альтернативного метода самотестирования позволяет увеличить охват женского населения программой скрининга. Показано, что данный тест обладает более высоким показателем комплаентности по сравнению со стандартным забором материала. Результаты ВПЧ-тестирования после самообследования сопоставимы с взятием материала врачом [53;139;164;237;262]. Такие данные получены и в настоящем исследовании. Процент согласия между двумя методиками составил 92,2% при  $k=0,81$  (почти идеальное соглашение). Однако применение самозабора у женщин, находящихся в местах лишения свободы, нецелесообразно в связи со значительным количеством разногласий между тестами, что может быть связано с особенностями менталитета данного контингента. Из всех расхождений в результатах теста 82,6% пришлось именно на заключенных женщин. Таким образом, применение комплектов для самозабора в общей популяции оправдано и

эффективно, но для заключенных женщин лучше отдать предпочтение стандартному забору материала.

Учитывая первостепенную роль иммунной системы в элиминации ВПЧ, применение препаратов иммунокоррекции успешно используется при ВПЧ-ассоциированной патологии. Широко применяются препараты интерферона (Виферон, Генферон, Интрон А, Кипферон, Реаферон, Роферон-А, Реальдирон и др.) и стимуляторы выработки эндогенных интерферонов (Циклоферон, Неовир и др.) [7;27]. Применение данных препаратов рассматривается в качестве дополнения к деструктивному лечению для предупреждения клинических рецидивов. Эффективность препарата интерферона альфа в местной и системной терапии аногенитального кондиломатоза, ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки показана во многих исследованиях [18;46].

Широко применяется препарат интерферона альфа 2 («Генферон») в виде вагинальных суппозиториях. Применение в дозировке 500000 МЕ 2р/д в течение 10 дней с последующим назначением 1 р/д в течение 3 месяцев способствовало (контрольный осмотр через 6 месяцев) регрессии LSIL в 59,1% и элиминации ВПЧ-ВР в 68,2 % случаев [49]. Имеются данные об эффективности применения кавитированного раствора иммуномодулирующего препарата, что привело к элиминации ВПЧ через 3 месяца у 2/3 пациенток [41]. Элиминация ВПЧ при CIN1/2 была отмечена в 90,7% случаев при сочетании применения «Витаферон» (интерферон альфа 2b) в виде ректальных суппозиториях 3 000 000 МЕ и деструктивного метода лечения (контрольный осмотр через 12 месяцев) [42]. Похожие исследования при использовании препарата «Виферон» (интерферон альфа 2b) в форме ректальных суппозиториях 1 000 000 МЕ в течение 10 дней в комбинации с аблативным методом лечения, частота элиминации в течение года достигла 95,7% [2;71]. Снижение вирусной нагрузки ВПЧ-ВР показано при комбинированном лечении: эксцизия при HSIL и применение «Аллокин - альфа», через 2 месяца снижение вирусной нагрузки отмечено у 71,9% пациенток [32].

Все приведенные исследования рассматривают применение иммуномодуляторов в контексте комплексной терапии ВПЧ-ассоциированной

патологии, выявление ВПЧ-ВР проводилось только по качественному методу, и были изучены в основном отдаленные результаты лечения. В качестве монотерапии интерферон альфа-2b применялся у беременных женщин с наличием ВПЧ-ВР и клиническими/субклиническими проявлениями инфекции (Виферон 500.000 МЕ 2 р/д в течение 10 дней в комбинации с интравагинальным введением геля Виферон). Было показано, что в такой схеме препарат приводит к увеличению в 4 раза содержания IgA, снижению в 3 раза уровня ФНО- $\alpha$ , а также регрессии LSIL в 77% [23]. Ближайшие результаты монотерапии интерфероном альфа («Генферон лайт») показаны у беременных женщин с эктопией ШМ и наличием ВПЧ-ВР (16,18,31,33 генотипы). Схема лечения: суппозитории интравагинально 250000 МЕ 1 р/д в течение 10 дней, перерыв 7 дней, далее 1 р/д в течение 10 дней. При контрольном исследовании через 10 дней отрицательный результат ПЦР диагностики у 23,3% женщин, а через 28 дней элиминация ВПЧ зарегистрирована уже у 90% пациенток [37]. Препарат «Кипферон» в дозировке 500 000 МЕ в форме ректальных суппозиториях также показал эффективность у женщин, инфицированных ВПЧ 16 и ВПЧ 18. Через 3 и 6 месяцев элиминация произошла у 1/3 и 2/3 обследованных женщин соответственно [21]. При применении суппозиториях «Виферон» интравагинально в дозировке 1 000 000 МЕ в течение 10 дней через 3 месяца отмечена элиминация ВПЧ-ВР у 38,8%, через полгода у 52,5% [12]. Таким образом, не найдено литературных источников об эффективности снижения вирусной нагрузки препаратом «Виферон» в качестве монотерапии у ВПЧ-инфицированных женщин по предложенной нами схеме: суппозитории ректальные 2 млн. МЕ в сутки в течение 10 дней. Новизной также является изучение ближайшего результата лечения (контрольный осмотр через 1 месяц) и оценка вирусной нагрузки ВПЧ в исследуемых группах.

Количественная концентрация ДНК ВПЧ-ВР во время контрольного осмотра через 1 месяц существенно снизилась как в группе, где применяли «Виферон» ( $p < 0,001$ ), так и у пациенток без лечения ( $p = 0,012$ ). Однако между группами имелись достоверные отличия на контрольном осмотре ( $p = 0,045$ ). Вирусная нагрузка у женщин, применявших интерферон альфа, снизилась в

общем на 45,5% и медиана снизилась до уровня малозначимого количества ВПЧ ( $Me=2,6$ ), тогда как в группе без лечения снижение произошло только на 18,3% ( $p=0,013$ ), а медиана осталась на уровне клинически значимого количества ВПЧ ( $Me=3,6$ ). Элиминация произошла 34,5% и 28,6% соответственно ( $p=0,841$ ). Целесообразно проведение крупных рандомизированных многоцентровых плацебо-контролируемых исследований для определения наиболее эффективной схемы лечения и необходимости повторения курсов иммуномодулирующей терапии.

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что оптимальной системой цервикального скрининга является первоначальное применение ВПЧ-тестирования с последующим использованием у ВПЧ-позитивных женщин метода жидкостной цитологии и кольпоскопии. У пациенток общей лечебной сети альтернативным подходом может быть применение методики самозабора материала для определения ВПЧ, у женщин высокого социального риска целесообразен забор материала подготовленным специалистом. Применение препарата интерферона альфа – 2b в дозе 2 млн. МЕ в сутки в течение 10 дней способствует более значимому снижению вирусной нагрузки.

## ВЫВОДЫ

1. Частота встречаемости ВПЧ-ВР у женщин, находящихся в местах лишения свободы, выше, чем у пациенток амбулаторного приёма, и составляет 36,7% и 26% соответственно ( $p=0,046$ ). У женщин, находящихся в местах лишения свободы, статистически значимо чаще регистрируются 16, 33 и 52 генотипы ВПЧ-ВР и сочетанная инфекция; в 2 раза чаще, чем в группе амбулаторного приёма, выявляются предраковые заболевания и рак шейки матки: 18,7% и 9,3% соответственно ( $p=0,019$ ).

2. Факторами риска инфицирования ВПЧ-ВР являются низкий уровень образования, курение, семейное положение - не замужем, отсутствие беременностей в анамнезе, возраст  $\leq 29$  лет, олигоменорея,  $\geq 2$  половых партнёров за последние 3 года, ИППП в анамнезе, наркотическая зависимость,  $\geq 3$  половых партнёров в течение жизни, начало половой жизни  $\leq 16$  лет, спринцевание, ВИЧ инфекция. На снижение риска инфицирования ВПЧ оказывают влияние прекращение курения, наличие эндометриоза и миомы матки.

3. Особенности ВПЧ-инфекции у ВИЧ-положительных заключенных женщин является её высокая распространённость (58,2%), преобладание 39 генотипа и сочетание 4-х и более генотипов. Приём адекватной антиретровирусной терапии и меньшая длительность ВИЧ-инфекции снижают риск инфицирования ВПЧ-ВР ( $OR=0,13$ ).

4. Все методы исследования обладают низкой чувствительностью в выявлении LSIL (21-57,9%). Наибольшая чувствительность в выявлении HSIL установлена для ВПЧ-тестирования как при заборе материала врачом - 91,3%, так и при самостоятельном взятии материала - 87,0%. Сочетание ВПЧ-тестирования с методом рутинной цитологии у ВПЧ-положительных пациенток позволяет увеличить специфичность диагностики HSIL до 97,3%, с жидкостной цитологией – до 100%.

5. Выявление ВПЧ-ВР при заборе материала с помощью Qvintip сопоставимо с результатом при взятии материала врачом ( $k = 0,81-1,0$ ; процент согласия составляет 95,8-100%). При использовании методики самозабора у женщин амбулаторного приёма установлено почти идеальное согласие между

тестами ( $k=0,93$ ). Основная доля разногласий зафиксирована в группе заключенных женщин (82,6%).

6. Применение препарата интерферона альфа-2b в форме суппозиторий ректальных в дозе 1000000 ME по 2 раза в день в течение 10 дней у ВПЧ-инфицированных женщин репродуктивного возраста способствует более значимому снижению вирусной нагрузки относительно пациенток, не получавших лечения (45,5% и 18,3% соответственно,  $p=0,013$ ), однако частота элиминации ВПЧ у пациенток обеих групп была сопоставима - 34,5% и 28,6% соответственно ( $p=0,841$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выявление ВПЧ-ВР необходимо проводить в качестве первичного метода скрининга для формирования группы высокого риска по развитию рака шейки матки.

2. Самозабор материала для ВПЧ-тестирования может являться альтернативным методом скрининга рака шейки матки у пациенток общей лечебной сети. У женщин высокого социального риска целесообразно осуществлять забор материала подготовленным специалистом.

3. При положительном результате ВПЧ-тестирования необходимо проведение цитологического исследования.

4. Женщин, инфицированных ВИЧ, необходимо информировать, что адекватная антиретровирусная терапия способствует снижению риска инфицирования ВПЧ-ВР.

5. ВПЧ-позитивным пациенткам целесообразно рекомендовать применение препарата интерферона альфа-2b в форме ректальных суппозиторий в дозе 1000000 МЕ 2 раза в сутки в течение 10 дней.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБЭ - ацетобелый эпителий

АРВТ - антиретровирусная терапия

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВМС - внутриматочная спираль

ВПЧ - вирус папилломы человека

ВПЧ-ВР – вирус папилломы человека высокого онкогенного риска

ДИ - доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИППП – инфекции передаваемые половым путем

ИФН - интерферон

КОК - комбинированные оральные контрацептивы

ОП+ - отношение правдоподобия для положительного результата теста

ОП- - отношение правдоподобия для отрицательного результата теста

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РШМ – рак шейки матки

УЗ - урогенитальный зонд

CIN – цервикальная интраэпителиальная неоплазия

CIS - карцинома in situ

HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesions) -

плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени

LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesions) -

плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени

NPV (negative predictive value) - прогностичность отрицательного результата

OR (odds ratio) – отношение шансов

PPV (positive predictive value) - прогностичность положительного результата

Qvintip - устройство для самостоятельного забора материала для ВПЧ-тестирования

**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. Аль-Яхири, О. В. Лечение предраковой патологии шейки матки, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией / О. В. Аль-Яхири // Врач-аспирант. – 2010. – Т. 40, № 3.2. – С. 184-189.
3. 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 государственного университета. – 2011. – № 12. – С. 69-75.
4. 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. – № s2. – С. 14-17.
5. Атаханова, Н. Э. Ранняя диагностика и особенности течения рака шейки матки среди ВИЧ-инфицированных и не инфицированных женщин / Н. Э. Атаханова, М. Н. Ташметов // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции : материалы междунар. науч.-практ. конф. – СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2016. – С. 27-30.
6. Барановская, Е. И. Особенности папилломавирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных беременных / Е. И. Барановская, М. А. Кустова, С. В. Жаворонок // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2016. – № 1. – С. 50-56.
7. Бахидзе, Е. В. Патогенетическая лекарственная терапия преинвазивных неоплазий шейки матки / Е. В. Бахидзе, И. В. Берлев, П. А. Архангельская // Фарматека. – 2015. – № 8 (301). – С. 54-58.
8. Бебнева, Т. Н. 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. – № 13 (74). – 20 с.

9. Бебнева, Т. Н. Цитологические и кольпоскопические особенности шейки матки у беременных с персистирующей папилломавирусной инфекцией / Т. Н. Бебнева // Доктор.Ру. – 2015. – № s2. – С. 10-13.

10. Белокриницкая, Т. Е. Исследование папилломавирусной инфекции при заболеваниях шейки матки у подростков / Т. Е. Белокриницкая, Ю. Н. Пономарева, Е. Н. Бунина // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук. – 2006. – № 1. – С. 55-58.

11. Белоцерковцева, Л. Д. Региональная программа вакцинации в профилактике ВПЧ-ассоциированных заболеваний в ХМАО-ЮГРЕ / Л. Д. Белоцерковцева, Ю. И. Майер, С. В. Лескова // Инфекция и иммунитет. – 2014. – Т. 4, № 2. – С. 155-161.

12. Беляковский, В. Н. Способ элиминационной эндовагинальной интерферонотерапии в лечении папилломавирусной инфекции / В. Н. Беляковский, О. В. Аль-Яхири, А. К. Аль-Яхири // Проблемы здоровья и экологии. – 2010. – № 1 (23). – С. 139-142.

13. Бицадзе, В. О. Место иммуномодуляторов в контроле ВПЧ-ассоциированных заболеваний: проблемы и перспективы / В. О. Бицадзе, Н. М. Хамани, Н. А. Макацария // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2016. – Т. 10, № 3. – С. 76-84.

14. Большенко, Н. В. Оптимизация тактики ведения пациентов с папилломавирусной инфекцией с учетом количественных показателей содержания вирусов папилломы человека высокого онкогенного риска : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.10 / Большенко Наталья Викторовна. – М., 2014. – 171 с.

15. Вакцинация против ВПЧ – первичная профилактика рака шейки матки / Л. А. Коломиец, О. Н. Чуруксаева, Л. Н. Уразова и др. – Томск : Изд-во «Печатная мануфактура», 2011. – 116 с.

16. Влияние «Аллокина-альфа» на экспрессию маркеров регуляторных лимфоцитов Treg у больных с хронической папилломавирусной инфекцией / П. И. Ковчур, Е. К. Олейник, И. Е. Бахлаев и др. // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2009. – № 1 (5). – С. 958-961.
17. Вопросы патогенеза и терапии заболеваний шейки матки, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией / А. Л. Унанян, И. С. Сидорова, Ю. М. Коссович и др. // Акушерство, гинекология, репродукция. – 2012. – Т. 6, № 1. – С. 27-30.
18. Гомберг, М. А. Рекомендации пациентам с папилломавирусной инфекцией при отсутствии ее клинических проявлений / М. А. Гомберг, А. М. Соловьев // Медицинский совет. – 2009. – № 3. – С. 12-18.
19. Дианова, Т. В. Комплексное лечение предраковых заболеваний шейки матки у ВИЧ-инфицированных женщин / Т. В. Дианова, Е. С. Свердловва // Онкология репродуктивных органов : от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению : материалы I Нац. конгр. , 19-21 мая 2016 г. – М., 2016. – С. 70-71.
20. Дижевская, Е. В. Урогенитальные инфекции: современный взгляд / Е. В. Дижевская, Д. В. Блинов // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2011. – Т. 5, № 4. – С. 48-56.
21. Евсеева, А. А. Опыт применения иммуностропного препарата в терапии папилломавирусной инфекции в гинекологической практике / А. А. Евсеева // Лечащий врач. – 2010. – № 11. – С. 110.
22. Елисеева, М. Ю. Вспомогательная иммунотерапия ВПЧ-ассоциированных поражений слизистых оболочек и кожи урогенитальной и перианальной локализации / М. Ю. Елисеева, О. А. Мынбаев // Лечащий врач. – 2010. – № 11. – С. 2-11.
23. Зароченцева, Н. В. Особенности иммунокорректирующей терапии у беременных с папилломавирусной инфекцией / Н. В. Зароченцева, В. В. Малиновская, З. В. Торшина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14, № 3. – С. 57-63.

24. Иммунологические аспекты патогенеза папилломавирусной инфекции репродуктивного тракта женщин / О. С. Абрамовских, Л. Ф. Телешева, О. И. Летяева и др. // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2012. – № 2. – С. 95-101.

25. Иммунопатогенетические изменения у женщин, инфицированных вирусом папилломы человека / Д. М. Семенов, П. Д. Новиков, С. Н. Занько и др. // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2008. – Т. 7, № 3. – С. 6-13.

26. Интегративная и эписомальная формы генотипа 16 вируса папилломы человека при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях и раке шейки матки / М. К. Ибрагимова, М. М. Цыганов, И. В. Карабут и др. // Вопросы вирусологии. – Т. 61, № 6. – С. 270-274.

27. Касихина, Е. И. Папилломавирусная инфекция сегодня: клиническое разнообразие, лечение и профилактика / Е. И. Касихина // Лечащий врач. – 2011. – № 10. – С. 6.

28. Кедрова, А.Г. Оптимизация медикаментозной терапии начальных повреждений эпителия шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека / А.Г. Кедрова, С.А. Леваков, Н.Н. Челнокова // Consilium Medicum. - 2014. - Т. 16, № 6. - С. 88-92.

29. Коломиец, Л. А. Вакцинация против папилломавирусной инфекции: новые возможности в профилактике рака шейки матки / Л. А. Коломиец // Сибирский онкологический журнал. – № 2. – 2008. – С. 5-9.

30. Комплексный подход к лечению пациенток с предраковыми заболеваниями шейки матки в репродуктивном возрасте / С. А. Леваков, Е. И. Боровкова, Н. А. Шешукова и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 46-48.

31. 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. 6-11.

32. Короленкова, Л. И. Снижение вирусной нагрузки, определенной методом гибридного захвата, у больных тяжелыми интраэпителиальными неоплазиями шейки матки, как результат эффективной предэксцизионной терапии Аллокином-альфа / Л. И. Короленкова // *Акушерство и гинекология*. – 2012. – № 4-2. – С. 78-82.

33. Кузьмицкая Е.В. Оптимизация прогнозирования и тактики ведения пациенток с плоскоклеточной цервикальной интраэпителиальной неоплазией легкой степени: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Кузьмицкая Екатерина Владимировна. – Волгоград, 2015. – 29 с.

34. Латышева, И. Б. ВИЧ-инфекция у женщин в РФ / И. Б. Латышева, Е. Е. Воронин // *Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции : материалы междунар. науч.-практ. конф.*, 30-31 мая 2016 г. – СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2016. – С. 9-12.

35. Ледина, А.В. Цервикальная неоплазия: как предупредить и вылечить? / А.В. Ледина, А.Х. Гайдарова, Е.В. Ледин // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. - 2016. - Т.13, № 3. - С. 103-108.

36. Лечение плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени препаратом Генферон / В. Н. Прилепская, С. И. Роговская, Т. Н. Бебнева и др. // *Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии*. – 2008. – № 2. – С. 3-11.

37. Макаров, И. О. Возможности применения интерферона в лечении беременных с изменениями шейки матки вирусного генеза / И. О. Макаров, Т. В. Овсянникова, И. А. Куликов // *Эффективная фармакотерапия*. – 2010. – № 5. – С. 54-58.

38. Маклецова, Т. С. Папилломавирусная инфекция: возможности комбинированного лечения / С. А. Маклецова, Т. С. Рябинкина // *StatusPraesens*. – 2015. – № 1. – С. 73-78.

39. Минкина, Г. Н. Комбинированное тестирование в алгоритме цервикального скрининга / Г. Н. Минкина // *StatusPraesens*. – 2013. – № 4 (15). – С. 55-59.

40. Мониторинг папилломавирусной инфекции репродуктивного тракта у женщин в различных возрастных группах / О. И. Летяева, О. С. Абрамовских, В. Ф. Долгушина и др. // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2012. – № 2. – С. 89-94.

41. Обоскалова, Т. А. Иммунокоррекция кавитированными ультразвуком растворами в комплексном лечении цервикальных интраэпителиальных неоплазий, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией / Т. А. Обоскалова, И. Н. Кононова, Е. С. Ворошила // Уральский медицинский журнал. – 2013. – № 4 (109). – С. 46-51.

42. Оптимизация лечения дисплазий шейки матки легкой и средней степени, ассоциированных с вирусом папилломы человека / Б. М. Венцовский, А. Н. Борода, Л. А. Ляненко и др. // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. – 2014. – № 6 (36). – С. 110-119.

43. Особенности распространения различных типов вирусов папилломы человека (ВПЧ) у пациенток с цервикальными неоплазиями и раком шейки матки в г. Томске / Л. А. Коломиец, О. Н. Чуруксаева, О. В. Шпилева и др. // Сибирский онкологический журнал. – 2012. – № 3. – С. 41-45.

44. Папилломавирусная инфекция у девочек-подростков: информационно-методическое письмо / В. И. Краснопольский, Л. С. Логутова, Н. С. Зарченцева и др. – М., 2012. – 24 с.

45. Папилломавирусная инфекция урогенитального тракта: эпидемиологические аспекты (обзор) / О. С. Абрамовских, В. Ф. Долгушина, Л. Ф. Телешева и др. // Гинекология. – 2016. – Т. 18, № 2. – С. 34-39.

46. Петрунин, Д. Д. Использование препаратов интерферона альфа для лечения урогенитальных инфекций / Д. Д. Петрунин // АГ-инфо. – 2009. – № 2. – С. 6-12.

47. Покуль, Л. В. Предикторы цервикальных неоплазий (обзор литературы) / Л. В. Покуль, Э. В. Матвеева // Доктор.Ру. – 2015. – № s2 (12). – С. 18-24.

48. Покуль, Л. В. Современные этиопатогенетические аспекты blastom шейки матки / Л. В. Покуль // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Т. 64, № 6. – Р. 58-67.
49. Применение препаратов интерферона при лечении плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени / В. Н. Прилепская, С. И. Роговская, Т. Н. Бебнева и др. // АГ-инфо. – 2008. – № 3. – С. 15-21.
50. Проспективная оценка эффективности лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией / Т. Е. Белокриницкая, И. А. Белокриницкая, А. А. Золотарева и др. // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 4. – С. 86-93.
51. Развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в Российской Федерации в 2015 г. / Н. Н. Ладная, В. В. Покровский, Л. А. Дементьева и др. // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции : материалы междунар. науч.-практ. конф., 30-31 мая 2016 г. – СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2016. – С. 4-9.
52. Растворимые дифференцировочные молекулы адаптивного иммунного ответа у больных CIN, микроинвазивным и инвазивным раком шейки матки / Л. И. Короленкова, Е. В. Анисенкова, А. А. Бабаев и др. // Материалы глобального онкологического форума EAFO. – М., 2012. – С. 95.
53. 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.
54. Роговская, С. И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки / С. И. Роговская. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2005. – 144 с.
55. Роговская, С. И. Они снизили заболеваемость РШМ на 80% / С. И. Роговская // StatusPraesens. – 2016. – Т. 32, № 3. – С. 106-112.
56. Роик, Е. Е. Эпидемиологические особенности папилломавирусной инфекции / Е. Е. Роик, А. Н. Баранов, Н. Д. Трещева // Экология человека. – 2015. – № 5. – С. 21-26.

57. Роль вируса папилломы человека в развитии хронического уретрита и вульводинии у женщин, возможности иммуномодулирующей терапии / А.И. Неймарк, Н.В. Шелковникова, Б.А. Неймарк и др. // Урология. - 2012. - №2. - С. 35-38.
58. Сафронова, М. М. Комплексное обследование и лечение пациенток с доброкачественными заболеваниями шейки матки воспалительного генеза / М. М. Сафронова, Ю. М. Гренкова // АГ-инфо. – 2010. – № 1. – С. 10-14.
59. 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.
60. Семенов, Д. М. Иммунологические изменения у женщин, инфицированных вирусом папилломы человека / Д. М. Семенов // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2016. – № 2. – С. 67-73.
61. Снисаренко, Е. А. Опыт применения препарата лавомакс в комплексном лечении папилломавирусной инфекции / Е. А. Снисаренко, И. А. Коваленко // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2015. – № 5 (91). – С. 70-77.
62. Современные аспекты комплексной терапии рецидивирующей папилломавирусной инфекции / И. Ю. Кузьмина, О. И. Калиновская, О. А. Кузьмина и др. // Международный медицинский журнал. – 2014. – Т. 20, № 1. – С. 51-55.
63. 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
64. Содержание цитокинов в цервикальном секрете при дисплазии шейки матки на фоне генитальных инфекций / Т. Е. Белокриницкая, Ю. Н. Пономарева, Н. М. Ладыгина и др. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2006. – Т. LV, № 2. – С. 64-67.

65. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. – 236 с.
66. Сравнительное изучение уровня инфицированности вирусом папилломы человека высокого онкогенного риска женского населения Томской области и Республики Тыва / Л. Н. Уразова, М. К. Мерзлякова, Л. А. Коломиец и др. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2012. – № 6 (67). – С. 15-20.
67. Сравнительный анализ результатов выявления онкогенных типов ВПЧ качественными и количественными тестами / Е. Т. Кузьменко, А. В. Лабыгина, О. Я. Лещенко и др. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – № 5. – С. 37-40.
68. Сухих, Г. Т. Профилактика рака шейки матки: рук для врачей / Г. Т. Сухих, В. Н. Прилепская. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 192 с.
69. Ткаченко, Л. В. Опыт применения глицирризиновой кислоты при доброкачественных изменениях шейки матки / Л. В. Ткаченко, М. А. Крапивина // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 12. – С. 76-78.
70. 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.
71. Халдин, А. А. Место Виферона в комплексной терапии заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека (обзор литературы) / А. А. Халдин, Д. В. Баскакова // Дерматология : приложение к журналу Consilium Medicum. – 2008. – № 1. – С. 38-41.
72. Хрянин, А. А. Иммуномодулирующая терапия ВПЧ-ассоциированных заболеваний с позиции медицины, основанной на доказательствах / А. А. Хрянин, О. В. Решетников // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – № 3. – С. 5-10.
73. Хрянин, А. А. Новые возможности профилактики папилломавирусной инфекции / А. А. Хрянин, О. В. Решетникова, Л. А. Коломиец // Вестник дерматологии и венерологии. – 2009. – № 5. – С. 49-55.

74. Чернышова, А. Л. Возможности лечения HPV-ассоциированного предрака и рака шейки матки препаратом «Гроприносин» / А. Л. Чернышова, Л. А. Коломиец // РМЖ. – 2012. – № 1. – С 11-15.
75. Чернышова, А. Л. Возможность применения препарата Панавир в лечении больных предраком и раком шейки матки / А. Л. Чернышова, Л. А. Коломиец, О. Н. Чуруксаева // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. – 2007. – № 1. – С. 49-51.
76. Чуруксаева, О. Н. Вирус-ассоциированный и вирус-негативный рак шейки матки: клинические особенности / О. Н. Чуруксаева, Л. А. Коломиец, И. Г. Видяева // Проблемы здоровья и экологии. – № 1. – 2010. – С. 62-64.
77. Чуруксаева, О. Н. Онкотропная папилломавирусная инфекция и прогноз течения рака шейки матки / О. Н. Чуруксаева, Л. А. Коломиец // Сибирский онкологический журнал. – № 1. – 2013. – С. 82-87.
78. Шейка матки, влагалище, вульва: рук. для практ. врачей / под ред. С. И. Роговская, Е. В. Липова. – М.: StatusPraesens, 2014. – 832 с.
79. 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.
80. 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. – 24 с.
81. Эпидемиологические особенности генитальной папилломавирусной инфекции и рака шейки матки в республике Беларусь и гомельской области (1995-2014 гг.) / В. Н. Беляковский, Е. В. Воропаев, А. Н. Волченко и др. // Проблемы здоровья и экологии. – 2015. – Т. 46, № 4. – С. 20-28.
82. 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.

83. A comparative study of conventional and liquid-based cervical cytology / M. Ş. Budak, M. B. Senturk, C. Kaya, et al. // *Ginekol Pol.* – 2016. – Vol. 87, N 3. – P. 190-193.
84. A population-based case-control study of genetic variation in cytokine genes associated with risk of cervical and vulvar cancers / S. Hardikar, L. G. Johnson, M. Malkki, et al. // *Gynecol Oncol.* – 2015. – Vol. 139, N 1. – P. 90-96.
85. A prospective, open, comparative study of 5% potassium hydroxide solution versus cryotherapy in the treatment of genital warts in men / C. L. Camargo, W. B. Junior, L. J. Fagundes, et al. // *An Bras Dermatol.* – 2014. – Vol. 89, N 2. – P. 365-381.
86. 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. 185-195.
87. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis / M. Arbyn, F. Verdoordt, P. J. Snijders, et al. // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15, N 2. – P. 172-183.
88. ACOG Practice Bulletin No. 157 Summary: Cervical Cancer Screening and Prevention // *Obstetrics & Gynecology.* – 2016. – Vol. 127, Issue 1. – P. 185-187.
89. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective/ N. Muñoz, F. X. Bosch, X. Castellsagué, et al. // *Int J Cancer.* – 2004. – Vol. 111, N 2. – P. 278-285.
90. 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.
91. Age factor and implication of human papillomavirus type-specific prevalence in women with normal cervical cytology / C. H. Lai, A. Chao, C. J. Chang, et al. // *Epidemiol Infect.* – 2012. – Vol. 140, N 3. – P. 466-473.

92. Application of molecular genotyping to determine prevalence of HPV strains in Pap smears of Kazakhstan women / L. Niyazmetova, G. Aimagambetova, N. Stambekova, et al. // *Int J Infect Dis.* – 2017. – Vol. 54. – P. 85-88.
93. Arbyn, M. Offering self-sampling kits for HPV testing to reach women who do not attend in the regular cervical cancer screening program / M. Arbyn, P. E. Castle // *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* – 2015. – Vol. 24, N 5. – P. 769-772.
94. Ardahan, M. Visual inspection with acetic acid in cervical cancer screening / M. Ardahan, A. B. Temel // *Cancer Nurs.* – 2011. – Vol. 34, № 2. – P. 158-163.
95. Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study / S. N. Tabrizi, J. M. Brotherton, J. M. Kaldor et al. // *Lancet Infect Dis.* – 2014. – Vol. 14, N 10. – P. 958-966.
96. Azam, F. Prevention of human papillomavirus infection with vaccines / F. Azam, M. Shams-ul-Islam // *J Pak Med Assoc.* – 2010. – Vol. 60, N 8. – P. 676-681.
97. Bacterial vaginosis and inflammatory response showed association with severity of cervical neoplasia in HPV-positive women / J. M. de Castro-Sobrinho, S. H. Rabelo-Santos, R. R. Figueiredo-Alves, et al. // *Diagn Cytopathol.* – 2016. – Vol. 44, N 2. – P. 80-86.
98. Bacterial vaginosis is associated with uterine cervical human papillomavirus infection: a meta-analysis / E. Gillet, J. F. Meys, H. Verstraelen, et al. // *BMC Infect Dis.* – 2011. – Vol. 11. – P. 10.
99. Bahmanyar, R. E. 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.
100. Banerjee, J. Metagenomics: A new horizon in cancer research / J. Banerjee, N. Mishra, Y. Dhas // *Meta Gene.* – 2015. – N 5. – P. 84-89.
101. Bekmukhambetov, Y. Distribution of High Risk Human Papillomavirus Types in Western Kazakhstan - Retrospective Analysis of PCR Data / Y.

Bekmukhambetov, S. Balmagambetova, T. Jarkenov // *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2016. – Vol. 17, N 5. – P. 2667-2672.

102. Benchmarking CIN 3+ risk as the basis for incorporating HPV and Pap cotesting into cervical screening and management guidelines / H. A. Katki, M. Schiffman, P. E. Castle, et al. // *J Low Genit Tract Dis.* – 2013. – Vol. 17, N 5, Suppl 1. – P. 28-35.

103. Burden of cervical cancer and role of screening in India / S. Bobdey, J. Sathwara, A. Jain, et al. // *Indian J Med Paediatr Oncol.* – 2016. – Vol. 37, N 4. – P. 278-285.

104. Can Human Papillomavirus DNA Self-sampling be an Acceptable and Reliable Option for Cervical Cancer Screening in Female Sex Workers? / E. L. Wong, A. W. Cheung, F. Huang, et al. // *Cancer Nurs.* – 2017. – doi: 10.1097/NCC.0000000000000462.

105. 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.

106. 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.

107. 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.

108. Castellsagué, X. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis / X. Castellsagué, F. X. Bosch, N. Muñoz // *Virus Res.* – 2002. – Vol. 89, N 2. – P. 191-199.

109. CDC. Cervical cancer is preventable. – 2014. – URL : <http://www.cdc.gov/vitalsigns/cervical-cancer>.

110. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies / International Collaboration of

Epidemiological Studies of Cervical Cancer, P. Appleby, V. Beral, et al. // *Lancet*. – 2007. – Vol. 370, N 9599. – P. 1609-1621.

111. Cervical cancer incidence after normal cytological sample in routine screening using SurePath, ThinPrep, and conventional cytology: population based study / K. Rozemeijer, S. K. Naber, C. Penning, et al. // *BMJ*. – 2017. – Vol. 356. – P. 504.

112. Cervical cancer screening by high risk HPV testing in routine practice: results at one year recall of high risk HPV-positive and cytology-negative women / A. Del Mistro, H. Frayle, A. Ferro, et al. // *J Med Screen*. – 2014. – Vol. 21, N 1. – P. 30-37.

113. Cervical cancer screening in Europe: quality assurance and organisation of programmes / K. M. Elfstrom, L. Arnheim-Dahlstrom, von L. Karsa, et al. // *Eur J Cancer*. – 2015. – Vol. 51, N 8. – P. 950-968.

114. Cervical Cancer Screening With Human Papillomavirus DNA and Cytology in Japan / Y. Sasaki, O. Iwanari, I. Arakawa, et al. // *Int J Gynecol Cancer*. – 2017. – Vol. 27, N 3. – P. 523-529.

115. Cervical cancer screening with naked-eye visual inspection in Colombia / R. Murillo, J. Luna, O. Gamboa, et al. // *Int J Gynaecol Obstet*. – 2010. – Vol. 109, N 3. – P. 230-234.

116. Cervical Carcinogenesis and Immune Response Gene Polymorphisms : A Review / A. M. Mehta, M. Mooij, I. Branković, et al. // *J Immunol Res*. – 2017. – 8913860.

117. Cervical histology after routine ThinPrep or SurePath liquid-based cytology and computer-assisted reading in Denmark / M. Rebolj, J. Rask, M. van Ballegooijen, et al. // *Br J Cancer*. – 2015. – Vol. 113, N 9. – P. 1259-1274.

118. Chabner, B. A. Harrison's Manual of Oncology / B. A. Chabner, T. J. Lynch, D. L. Longo. – New York : McGraw-Hill Medical, 2011. – 656 p.

119. Characteristics of bacterial vaginosis infection in cervical lesions with high risk human papillomavirus infection / H. Lu, P. C. Jiang, X. D. Zhang et al. // *Int J Clin Exp Med*. – 2015. – Vol. 8, N 11. – P. 21080-2188.

120. Classification and nomenclature system for human Alphapapillomavirus variants: general features, nucleotide landmarks and assignment of HPV6 and HPV11 isolates to variant lineages / R. D. Burk, Z. Chen, A. Harari, et al. // *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* – 2011. – Vol. 20, N 3. – P. 113-123.

121. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments / H. U. Bernard, R. D. Burk, Z. Chen, et al. // *Virology.* – 2010. – Vol. 401, N 1. – P. 70-79.

122. Clinical determinants of a positive visual inspection after treatment with acetic acid for cervical cancer screening / P.E. Castle, Y.L. Qiao, F.H. Zhao, et al. // *BJOG.* -. 2014. - Vol. 12, N 6. - P. 739-746

123. Clinical validation of a type-specific real-time quantitative human papillomavirus PCR against the performance of hybrid capture 2 for the purpose of cervical cancer screening / C. E. Depuydt, I. H. Benoy, J. F. Beert, et al. // *J Clin Microbiol.* – 2012. – Vol. 50, N 12. – P. 4073-4077.

124. Comparing SurePath, ThinPrep, and conventional cytology as primary test method: SurePath is associated with increased CIN II+ detection rates / K. Rozemeijer, C. Penning, A. G. Siebers, et al. // *Cancer Causes Control.* – 2016. – Vol. 27, N 1. – P. 15-25.

125. 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.

126. 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. – P. 155-160.

127. Concurrency, sex partner risk, and high-risk human papillomavirus infection among African American, Asian, and Hispanic women / M. Javanbakht, P. M. Gorbach, B. Amani, et al. // *Sex Transm Dis.* – 2010. – Vol. 37, N 2. – P. 68-74.

128. Consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ / T. C. Wright, L. S. Massad, C. J. Dunton, et al. // *J. Low. Genit. Tract Dis.* – 2007. – Vol. 11, N 4. – P. 223-239.

129. Cytokine serum levels in patients with cervical intraepithelial neoplasia grade II-III treated with intralesional interferon- $\alpha$  2b / D. R. Misson, D. R. Abdalla, A. M. Borges, et al. // *Tumori.* – 2011. – Vol. 97, N 5. – P. 578-584.

130. Damacena, A. M. Cervical cancer screening in Teresina, Piauí, Brazil: evaluation study using data of the Cervical Cancer Information System, 2006-2013 / A. M. Damacena, L. L. Luz, I. E. Mattos // *Epidemiol Serv Saude.* – 2017. – Vol. 26, N 1. – P. 71-80.

131. Detection of rare and possibly carcinogenic Human Papillomavirus genotypes as single infections in invasive cervical cancer / D. Geraets, L. Alemany, N. Guimera et al. // *J Pathol.* – 2012. – Vol. 228, N 4. – P. 534-543.

132. Diagnostic value of combination of HPV testing and cytology as compared to isolated cytology in screening cervical cancer: A meta-analysis / T. Li, Y. Li, G. X. Yang, et al. // *J Can Res Ther.* – 2016. – Vol. 12, N 1. – P. 283-289.

133. Differences in human papillomavirus type distribution in high-grade cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer in Europe / W. A. Tjalma, A. Fiander, O. Reich et al. // *Int J Cancer.* – 2013. – Vol. 132, N 4. – P. 854-867.

134. Distribution of high-risk human papillomavirus genotypes among HIV-negative women with and without cervical intraepithelial neoplasia in South Africa / A. C. McDonald, L. Denny, C. Wang, et al. // *PLoS ONE.* – 2012. – Vol. 7, N 9. – e44332.

135. Distribution of HPV Genotypes in Cervical Cancer in Multiethnic Malaysia / S. H. Abdul Raub, N. M. Isa, H. A. Zailani et al. // *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2014. – Vol. 15, № 2. – P. 651-656.

136. Early age at first sexual intercourse and early pregnancy are risk factors for cervical cancer in developing countries / K. S. Louie, S. de Sanjose, M. Diaz, et al. // *Br J Cancer.* – 2009. – Vol. 100, N 7. – P. 1191-1197.

137. Effect of self-collection of HPV DNA offered by community health workers at home visits on uptake of screening for cervical cancer (the EMA study): a

population-based cluster-randomised trial / S. Arrossi, L. Thouyaret, R. Herrero, et al. // *Lancet Glob Health*. – 2015. – Vol. 3, N 2. – P. 85-94.

138. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer / N. Muñoz, F. X. Bosch, S. de Sanjosé, et al. // *N Engl J Med*. – 2003. – Vol. 348, N 6. – P. 518-527.

139. 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.

140. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia / F. X. Bosch, A. N. Burchell, M. Schiffman, et al. // *Vaccine*. – 2008. – N 26. – P 1-16.

141. Ethnic and geographic variations in HPV prevalence and genotype distribution in north-western Yunnan, China / Z. Baloch, T. Yuan, B. Wang, et al. // *J Med Virol*. – 2016. – Vol. 88, N 3. – P. 532-540.

142. Evaluation of scaling-up of HPV self-collection offered by community health workers at home visits to increase screening among socially vulnerable under-screened women in Jujuy Province, Argentina / S. Arrossi, M. Paolino, L. Thouyaret, et al. // *Implement Sci*. – 2017. – Vol. 12, N 1. – P. 17.

143. Evaluation of the individual and medical factors associated with genital human papillomavirus in Iranian women / F. Jahdi, K. Khademi, E. Merghati Khoei, et al. // *Scimetr*. – 2014. – N 2. – e17495.

144. Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia-grade 2 / P. E. Castle, M. Schiffman, C. M. Wheeler et al. // *Obstet Gynecol*. – 2009. – Vol. 113, N 1. – P. 18-25.

145. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer / M. Arbyn, G. Ronco, A. Anttila, et al. // *Vaccine*. – 2012. – Vol. 30, N 5. – P. 88-99.

146. 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.

147. Gakidou, E. Coverage of cervical cancer screening in 57 countries: low average levels and large inequalities / E. Gakidou, S. Nordhagen, Z. Obermeyer // *PLoS Med.* – 2008. – Vol. 5, N 6. – P. 132.
148. Gao, G. Human Papillomavirus and the Development of Different Cancers / G. Gao, D. I. Smith // *Cytogenet Genome Res.* – 2016. – Vol. 150, N 3-4. – P. 185-193.
149. Genital warts and cost of care in England / S. Desai, S. Wetten, S. C. Woodhall, et al. // *Sex Transm Infect.* – 2011. – Vol. 87, N 6. – P. 464-468.
150. Genotype distribution of human papillomavirus in women with abnormal cervical cytology in an esophageal carcinoma high incidence area of China / R. Q. Mai, B. Huang, L. Shen, et al. // *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2014. – Vol. 15, N 12. – P. 4945-4950.
151. Gillet, E. Association between bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis / E. Gillet, J. F. Meys, H. Verstraelen // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, N 10. – e45201.
152. Girianelli, V. R. Predictive Capability of HPV and Pap Tests in Screening for Cervical Cancer over a Three-Year Follow-up / V. R. Girianelli, L. C. Thuler, G. Azevedo e Silva // *Rev Bras Ginecol Obstet.* – 2016. – Vol. 38, N 3. – P. 147-153.
153. Global burden of human papillomavirus and related diseases / D. Forman, C. de Martel, C. J. Lacey, et al. // *Vaccine.* – 2012. – Vol. 30, N 5. – P. 12-23.
154. Global cancer statistics, 2012 / L. A. Torre, F. Bray, R. L. Siegel, et al. // *CA Cancer J Clin.* – 2015. – Vol. 65, N 2. – P. 87-108.
155. González, D. Cervical Cancer Screening and Sexual Risky Behaviors among a Population of Hispanic Origin / D. González, E. L. Suárez, A. P. Ortiz // *Womens Health Issues.* – 2015. – Vol. 25, N 3. – P. 254-261.
156. Gravitt, P. E. The known unknowns of HPV natural history / P. E. Gravitt // *J Clin Invest.* – 2011. – Vol. 121, N 12. – P. 4593-4599.
157. Gross G. Genitoanal human papillomavirus infection and associated neoplasias / G. Gross // *Curr Probl Dermatol.* - 2014. - Vol. 45. - P. 98-122.

158. Gul, S. Prevalence of High risk Human Papillomavirus in cervical dysplasia and cancer samples from twin cities in Pakistan / S. Gul, S. Murad, A. Javed // *Int J Infect Dis.* – 2015. – Vol. 34. – P. 14-19.

159. High HIV, HPV, and STI prevalence among young Western Cape, South African women: EVRI HIV prevention preparedness trial / A. R. Giuliano, M. H. Botha, M. Zeier, et al. // *J Acquir Immune Defic Syndr.* – 2015. – Vol. 68, N 2. – P. 227-235.

160. High-risk human papillomavirus reactivation in human immunodeficiency virus-infected women: risk factors for cervical viral shedding / R. N. Theiler, S. L. Farr, J. M. Karon, et al. // *Obstet Gynecol.* – 2010. – Vol. 115, N 6. – P. 1150-1158.

161. High-risk oncogenic HPV genotype infection associates with increased immune activation and T cell exhaustion in ART-suppressed HIV-1-infected women / E. Pappasavvas, L. F. Surrey, D. K. Glencross, et al. // *Oncoimmunology.* – 2016. – Vol. 5, N 5. – e1128612.

162. HPV DNA testing of self-collected vaginal samples compared with cytologic screening to detect cervical cancer / T. C. Wright, L. Denny, L. Kuhn et al. // *JAMA.* – 2000. – Vol. 283, N 1. – P. 81-86.

163. HPV infection: Immunological aspects and their utility in future therapy / E. Deligeoroglou, A. Giannouli, N. Athanasopoulos, et al. // *Infect Dis Obstet Gynecol.* – 2013. – 540850.

164. HPV self-sampling or the pap-smear: a randomized study among cervical screening non-attenders from lower socio-economic groups in France / H. Sancho-Garnier, C. Tamalet, P. Halfon, et al. // *Int J Cancer.* – 2013. – Vol. 133, N 11. – P. 2681-2687.

165. HPV testing with cytology triage for cervical cancer screening in routine practice / K. Louvanto, M. Chevarie-Davis, A. V. Ramanakumar, et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2014. – Vol. 210, N 5. – P. 474-477.

166. Human immunodeficiency virus infection and cervical neoplasia / M. Maiman, R. G. Fruchter, E. Serur, et al. // *Gynecol Oncol.* – 1990. – Vol. 38. – P. 377.

167. Human papilloma virus infection and cervical cytomorphological changing among intrauterine contraception users / A. Frega, F. Manzara, M. Schimberni, et al. // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2016. – Vol. 20, N 17. – P. 3528-3534.

168. Human Papilloma virus, Human Immunodeficiency Virus and Immunosuppression / L. A. Denny, S. Franceschi, S. de Sanjosé, et al. // *Vaccine.* – 2012. – N 30. – P. 168-174.

169. Human papillomavirus (HPV) is not the main cause of preinvasive and invasive cervical cancer among patients in Delta Region, Egypt / M. Thabet, R. Hemida, M. Hasan, et al. // *J Exp Ther Oncol.* – 2014. – Vol. 10, N 4. – P. 247-253.

170. Human papillomavirus detection in women with and without human immunodeficiency virus infection in Colombia / M. Camargo, S. C. Soto-De Leon, M. Munoz, et al. // *BMC Cancer.* – 2014. – N 14. – P. 451.

171. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study/ S. de Sanjose, W. G. Quint, L. Alemany, et al. // *Lancet Oncology.* – 2010. – Vol. 11, N 11. – P. 1048-1056.

172. Human papillomavirus genotypes among females in Mexico: a study from the Mexican institute for social security / M. Salcedo, P. Pina-Sanchez, V. Vallejo-Ruiz, et al. // *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2014. – Vol. 15, N 23. – P. 10061-10066.

173. Human papillomavirus genotypes and cofactors causing cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in Korean women / J. Kim, B. K. Kim, C. H. Lee, et al. // *Int J Gynecol Cancer.* – 2012. – Vol. 22, N 9. – P. 1570-1576.

174. Human papillomavirus infection and increased risk of HIV acquisition. A systematic review and meta-analysis / C. F. Houlihan, N. L. Larke, D. Watson-Jones, et al. // *Aids.* – 2012. – Vol. 26, N 17. – P. 2211-2222.

175. Human papillomavirus prevalence and type distribution in 3603 HIV-positive and HIV-negative women in the general population of Tanzania : the PROTECT study / M. Dartell, V. Rasch, C. Kahesa, et al. // *Sex transm dis.* – 2012. – Vol. 39, N 3. – P. 201-208.

176. Human papillomavirus prevalence and type-distribution, cervical cancer screening practices and current status of vaccination implementation in Central and

Eastern Europe / M. Poljak, K. Seme, P. J. Maver, et al. // *Vaccine*. – 2013. – Vol. 31, N 7. – P. 59-70.

177. 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.

178. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer / M. Schiffman, N. Wentzensen, S. Wacholder, et al. // *J Natl Cancer Inst.* – 2011. – Vol. 103, N 5. – P. 368-83.

179. Human papillomavirus testing versus cytology in primary cervical cancer screening: End-of-study and extended follow-up results from the Canadian cervical cancer screening trial / S. D. Isidean, M. H. Mayrand, A. V. Ramanakumar, et al. // *Int J Cancer*. – 2016. – Vol. 139, N 11. – P. 2456-2466.

180. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical intraepithelial neoplasia across 5 countries in Asia / S. C. Quek, B. K. Lim, E. Domingo, et al. // *Int J Gynecol Cancer*. – 2013. – Vol. 23, N 1. – P. 148-156.

181. Human papillomavirus types 52 and 58 are prevalent in uterine cervical squamous lesions from Japanese women / K. Takehara, T. Toda, T. Nishimura, et al. // *Patholog Res Int*. – 2011. – 246936.

182. Human papillomavirus variants among Inuit women in northern Quebec, Canada / B. Gauthier, F. Coutlée, E. L. Franco, et al. // *Int J Circumpolar Health*. – 2015. – Vol. 74. – 29482.

183. Human papillomavirus-type distribution in South African women without cytological abnormalities: a peri-urban study / M. C. van Aardt, G. Dreyer, K. L. Richter, et al. // *South Afr J Gynaecol Oncol*. – 2015. – Vol. 5, N 2. – P. 21-27.

184. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 15 December 2016. / L. Bruni, L. Barrionuevo-Rosas, G. Albero, et al. – 2016. – URL: <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>.

185. ICO Information Centre on HPV and Cancer. Human Papillomavirus and Related Cancers. Fact Sheet 2016. – URL: <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/>.

186. Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States / A. K. Chaturvedi, E. A. Engels, W. F. Anderson, et al. // *J Clin Oncol.* – 2008. – Vol. 26, N 4. – P. 612-619.

187. Increased alpha-9 human papillomavirus species viral load in human immunodeficiency virus positive women / Z. Z. Mbulawa, L. F. Johnson, D. J. Marais, et al. // *BMC Infect Dis.* – 2014. – Vol. 14. – P. 51.

188. Influence of HIV-1 and/or HIV-2 infection and CD4 count on cervical HPV DNA detection in women from Senegal, West Africa / R. A. Hanisch, P. S. Sow, M. Toure, et al. // *J Clin Virol.* – 2013. – Vol. 58, N 4. – P. 696-702.

189. Intrauterine device use, cervical infection with human papillomavirus, and risk of cervical cancer: a pooled analysis of 26 epidemiological studies / X. Castellsagué, M. Díaz, S. Vaccarella, et al. // *Lancet Oncol.* – 2011. – Vol. 12, N 11. – P. 1023-1031.

190. Introduction of human papillomavirus DNA screening in the world: 15 years of experience / P. E. Castle, S. de Sanjose, Y. L. Qiao, et al. // *Vaccine.* – 2012. – Vol. 30, N 5. – P. F88-F99.

191. Kanodia, S. Mechanisms used by human papillomaviruses to escape the host immune response / S. Kanodia, L. M. Fahey, W. M. Kast // *Curr Cancer Drug Targets.* – 2007. – Vol. 7, N 1. – P. 79-89.

192. Kim, Y. Prevalence of sexually transmitted infections among healthy Korean women: implications of multiplex PCR pathogen detection on antibiotic therapy / Y. Kim, J. Kim, K. Lee // *J Infect Chemother.* – 2014. – Vol. 20, N 1. – P. 74-76.

193. Knowledge and attitude of women regarding the human papillomavirus (HPV) infection, its relationship to cervical cancer and prevention methods / F. Farzaneh, H. E. Shirvani, E. Barouti, et al. // *Med J Malaysia.* – 2011. – Vol. 66, N 5. – P. 468-473.

194. Knowledge and awareness of human papillomavirus (HPV), cervical cancer and HPV vaccine among women in two distinct Nepali communities / D. C.

Johnson, M. P. Bhatta, S. Gurung, et al // *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2014. – Vol. 15, N 19. – P. 8287-8293.

195. Knowledge, perception and attitude towards human papillomavirus among pre-university students in Malaysia / N. B. Kwang, C. M. Yee, L. P. Shan, et al. // *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2014. – Vol. 15, N 21. – P. 9117-9123.

196. Krishna, S. K. Human Papillomavirus infections in adults and children / S. K. Krishna, A. S. Jethwa // *Am J Epidemiol Infect Dis.* – 2013. – N 1. – P. 11-19.

197. Lissouba, P. Association of genital human papillomavirus infection with HIV acquisition: a systematic review and meta-analysis / P. Lissouba, P. Van de Perre, B. Auvert // *Sex Transm Infect.* – 2013. – Vol. 89, N 5. – P. 350-356.

198. Local Cervical Immunity in Low-grade Squamous Intraepithelial Lesions / T. Ekalaksananan, P. Malat, C. Pientong, et al. // *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2014. – Vol. 15, N 10. – P. 4197-4201.

199. Long term duration of protective effect for HPV negative women: follow-up of primary HPV screening randomised controlled trial / K. M. Elfström, V. Smelov, A. L. Johansson, et al. // *BMJ.* – 2014. – N 348. – P. g130.

200. Lorenzi, A. T. Human papillomavirus (HPV) screening and cervical cancer burden. A Brazilian perspective / A. T. Lorenzi, K. J. Syrjänen, A. Longatto-Filho Lorenzi // *Virol J.* – 2015. – N 12. – P. 112.

201. Male and couple fertility impairment due to HPV-DNA sperm infection: update on molecular mechanism and clinical impact--systematic review / S. Gizzo, B. Ferrari, M. Noventa, et al. // *Biomed Res Int.* – 2014. – 230263.

202. Mbulawa, Z. Z. Human papillomavirus prevalence in South African women and men according to age and human immunodeficiency virus status / Z. Z. Mbulawa, D. Coetzee, A. L. Williamson // *BMC Infect Dis.* – 2015. – Vol. 15. – P. 459.

203. Methods to increase participation Working Group. Methods to increase participation in organized screening programs: a systematic review / L. Camilloni, E. Ferroni, B. J. Cendales, et al. // *BMC Public Health.* – 2013. – N 13. – P. 464.

204. Montealegre, J. R. Nativity differences in behaviors associated with high-risk HPV infection among Hispanic women in Houston, Texas, USA / J. R.

Montealegre, M. Follen, M. E. Scheurer // *J Immigr Minor Health*. – 2013. – Vol. 15, N 4. – P. 836-841.

205. Multicountry evaluation of careHPV testing, visual inspection with acetic acid, and papanicolaou testing for the detection of cervical cancer / J. Jeronimo, P. Bansil, J. Lim, et al. // *Int J Gynecol Cancer*. – 2014. – Vol. 24, N 3. – P. 576-585.

206. Muwonge, R. Socio-demographic and reproductive determinants of cervical neoplasia in seven sub-Saharan African countries / R. Muwonge, L. Ngo Mbus, T. Ngoma // *Cancer Causes Control*. – 2016. – Vol. 27, N 12. – P. 1437-1446.

207. 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.

208. Nwobodo, H. Analysis of the Determinants of Low Cervical Cancer Screening Uptake Among Nigerian Women / H. Nwobodo, M. Ba-Break // *J Public Health Africa*. – 2015. – Vol. 6, N 2. – P. 484.

209. Observational Management of CIN 2 in Young Women : A Prospective Multicenter Trial / P. Sykes, C. Innes, D. Harker, et al. // *J Low Genit Tract Dis*. – 2016. – Vol. 20, N 4. – P. 343-347.

210. 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.

211. Okafor, C. Racial/Ethnic Disparities in HPV Vaccine Uptake Among a Sample of College Women / C. Okafor, X. Hu, R. L. Cook // *J Racial Ethn Health Disparities*. – 2015. – Vol. 2, N 3. – P. 311-316.

212. Pap test accuracy and severity of squamous intraepithelial lesion / R. Cobucci, M. Maisonnette, E. Macêdo, et al. // *Indian J Cancer*. - 2016. - Vol.53, N 1. - P. 74-6.

213. Patterns of persistent genital human papillomavirus infection among women females worldwide : a literature review and metaanalysis / A. F. Rositch, J. Koshiol, M. G. Hudgens, et al. // *Int J Cancer*. – 2013. – Vol. 133. – P. 1271-1285.

214. Peralta, M. A. Factors Affecting Hispanic Women's Participation in Screening for Cervical Cancer / M. A. Peralta, B. Holaday, J. R. McDonell // *J Immigr Minor Health*. – 2015. – Vol. 17, N 3. – P. 684-695.

215. Pooled Analysis of a Self-Sampling HPV DNA Test as a Cervical Cancer Primary Screening Method / Z. Fang - Hui, A. K. Lewkowitz, Feng Chen, et al. // *J Natl Cancer Inst*. – 2012. – Vol. 104, N 3. – P. 178-188.

216. Pooled analysis of the accuracy of five cervical cancer screening tests assessed in eleven studies in Africa and India / M. Arbyn, R. Sankaranarayanan, R. Muwonge, et al. // *Int J Cancer*. – 2008. – Vol. 123, N 1. – P. 153-160.

217. Population-based prevalence of cervical infection with human papillomavirus genotypes 16 and 18 and other high risk types in Tlaxcala, Mexico / S. E. Rudolph, A. Lorincz, C. M. Wheeler, et al. // *BMC Infect Dis*. – 2016. – Vol. 16. – P. 461.

218. Prevalence and risk factors associated with high-grade anal squamous intraepithelial lesions (HSIL)-AIN2 and HSIL-AIN3 in homosexual men / D. A. Machalek, F. Jin, I. M. Poynten, et al. // *Papillomavirus Research*. – 2016. – Vol. 2. – P. 97-105.

219. Prevalence and risk factors for cervical HPV infection and abnormalities in young adult women at enrolment in the multinational PATRICIA trial / E. Roset Bahmanyar, J. Paavonen, P. Naud, et al. // *Gynecol Oncol*. – 2012. – Vol. 127. – P. 440-450.

220. Prevalence and risk factors for human papillomavirus infection among Chinese ethnic women in southern of Yunnan, China / Z. Baloch, N. Yasmeen, L. Yuanyue, et al. // *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. – 2017. – URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2017.01.009>.

221. Prevalence and risk factors of HPV infection among women from various provinces of the world / K. Vinodhini, S. Shanmughapriya, B. C. Das, et al. // *Arch Gynecol Obstet*. – 2012. – Vol. 285, N 3. – P. 771-777.

222. Prevalence characteristics of high-risk human papillomaviruses in women living in Shanghai with cervical precancerous lesions and cancer / Y. Gu, C. Ma, J. Zou, et al. // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7, N 17. – P. 24656-24663.

223. Prevalence of genital human papillomavirus among females in the United States, the National Health And Nutrition Examination Survey, 2003-2006 / S. Hariri, E. R. Unger, M. Sternberg, et al. // *J Infect Dis*. – 2011. – Vol. 204, N 4. – P. 566-573.

224. Prevalence of high-risk human papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasias in a previously unscreened population—a pooled analysis from three studies / P. Basu, S. Mittal, S. Bhaumik, et al. // *Int J Cancer*. – 2013. – Vol. 132, N 7. – P. 1693-1699.

225. Prevalence of high-risk human papillomavirus by cobas 4800 HPV test in urban Peru / R. Iwasaki, F. Galvez-Philpott, J. Jr. Arias-Stella, et al. // *Braz J Infect Dis*. – 2014. – Vol. 18, N 5. – P. 469-472.

226. Prevalence of high-risk human papillomavirus types and cervical squamous intraepithelial lesions in women over 30 years of age in St. Petersburg, Russia / E. Shipitsyna, E. Zolotoverkhaya, D. Kuevda, et al. // *Cancer Epidemiol*. – 2011. – Vol. 35, N 2. – P. 160-164.

227. Prevalence of human papillomavirus (HPV), distribution of HPV types, and risk factors for infection in HPV-positive women / M. V. Santos Filho, A. P. Gurgel, C. D. Lobo et al. // *Genet Mol Res*. gmr.15028315. – 2016. – Vol. 15, N 2. – P. 1-9.

228. Prevalence of human papillomavirus infection among women presenting for cervical cancer screening in Chile, 2014–2015 / M. Balanda, A. Quiero, N. Vergara, et al. // *Med Microbiol Immunol*. – 2016. – Vol. 205, N 6. – P. 585.

229. Prevalence of low-risk and high-risk types of human papillomavirus and other risk factors for HPV infection in Germany within different age groups in women up to 30 years of age: an epidemiological observational study / T. Iftner, S. Eberle, A. Iftner, et al. // *J Med Virol*. – 2010. – Vol. 82, N 11. – P. 1928-1939.

230. 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.

231. Primary cervical cancer screening with an HPV mRNA test: a prospective cohort study / S. W. Sørbye, S. Fismen, T. J. Gutteberg, et al. // *BMJ Open*. – 2016. – Vol. 6, N 8. – e011981.

232. 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. // *Gynecologic Oncology*. – 2015. – Vol. 136, N 2. – P. 189-197.

233. Prior high-risk human papillomavirus testing and Papanicolaou test results of 70 invasive cervical carcinomas diagnosed in 2012: results of a retrospective multicenter study / C. Zhao, Z. Li, R. Nayar, et al. // *Arch Pathol Lab Med*. – 2015. – Vol. 139, N 2. – P.184-188.

234. Racey, C. S. Self-collected HPV testing improves participation in cervical cancer screening: a systematic review and meta-analysis / C. S. Racey, D. R. Withrow, D. Gesink // *Can J Public Health*. – 2013. – Vol. 104, N 2. – P. 159-166.

235. Racial and ethnic differences in human papillomavirus positivity and risk factors among low-income women in Federally Qualified Health Centers in the United States / L. Lin, V. B. Benard, A. Greek, et al. // *Prev Med*. – 2015. – N 258. – P. 61.

236. Ramanakumar, A. V. Incidence and duration of type-specific human papillomavirus infection in high-risk HPV-naïve women: results from the control arm of a phase II HPV-16/18 vaccine trial / A. V. Ramanakumar, P. Naud, C. M. Roteli-Martins // *BMJ Open*. – 2016. – Vol. 6, N 8. – e011371.

237. 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 randomized trials / F. Verdoodt, V. F. Jentschke, P. Hillemanns, et al. // *Eur J Cancer*. – 2015. – Vol. 51, N 16. – P. 2375-2385.

238. Regulation of human papillomavirus type 16 early gene expression in trophoblastic and cervical cells / C. Weyn, J. M. Vanderwinden, J. Rasschaert, et al. // *Virology*. – 2011. – Vol. 412, N 1. – P. 146-155.

239. Reproductive and genital health and risk of cervical human papillomavirus infection: results from the Ludwig-McGill cohort study / E. Shaw, A. V. Ramanakumar, M. El-Zein, et al. // *BMC Infectious Diseases*. – 2016. – Vol. 16. – P.116.

240. 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.

241. Risk of first cervical HPV infection and pre-cancerous lesions after onset of sexual activity: analysis of women in the control arm of the randomized controlled PATRICIA trial / X. Castellsagué, J. Paavonen, U. Jaisamram, et al. // *BMC Infectious Diseases*. – 2014. – N 14. – P. 551.

242. Roberts, J. M. Comparison of the performance of anal cytology and cervical cytology as screening tests / J. M. Roberts, J. K. Thurloe // *Sex Health*. – 2012. – Vol. 9, N 6. – P. 568-573.

243. 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.

244. Ruengkhachorn, I. Cervical cancer in pregnancy // I. Ruengkhachorn, M. Benjapibal // *Siriraj Med. J*. – 2014. – Vol. 62, N 1. – P. 47-51.

245. Santos, R. S. Análise espacial dos indicadores pactuados para o rastreamento do câncer do colo do útero no Brasil / R. S. Santos, E. C. Melo, K. M. Santos // *Texto Contexto Enferm*. – 2012. – Vol. 21, N 4. – P. 800-810.

246. Saskia, M. Molecular events leading to HPV-induced high grade neoplasia / M. Saskia, D. M. Renske // *Papillomavirus Research*. – 2016. – Vol. 2. – P. 85-88.

247. Screening histories and contact with physicians as determinants of cervical cancer risk in Montreal, Quebec / A. R. Spence, A. Alobaid, P. Drouin, et al. // *Curr Oncol*. – 2014. – Vol. 21, N 6. – P. 294-304.

248. Screening patterns within organized programs and survival of Italian women with invasive cervical cancer / A. Zucchetto, G. Ronco, P. Giorgi Rossi, et al. // *Prev. Med*. – 2013. – Vol. 57, N 3. – P. 220-226.

249. Screening trial of human papillomavirus for early detection of cervical cancer in Santiago / C. Ferreccio, M. I. Barriga, M. Lagos, et al. // *Chile Int J Cancer*. – 2013. – Vol. 132, N 4. – P. 916-923.

250. Screening, prevalence, and risk factors for cervical lesions among HIV positive and HIV negativewomen in Swaziland / P. E. Jolly, S. Mthethwa-Hleta, L. A. Padilla, et al. // *BMC Public Health*. – 2017. – Vol. 17, N 1. – P. 218.

251. Self-collection based HPV testing for cervical cancer screening among women living with HIV in Uganda: a descriptive analysis of knowledge, intentions to screen and factors associated with HPV positivity / S. M. Mitchell, H. N. Pedersen, E. Eng Stime, et al. // *BMC Womens Health*. – 2017. – Vol. 17, N 1. – P. 4.

252. Self-collection for high-risk HPV detection in Brazilian women using the careHPV™ test / A. T. Lorenzi, J. H. Fregnani, J. C. Possati-Resende, et al. // *Gynecol Oncol*. – 2013. – Vol. 131, N 1. – P. 131-134.

253. Self-sampling HPV test in women not undergoing Pap smear for more than 5 years and factors associated with under-screening in Taiwan / H. H. Chou, H. J. Huang, H. H. Cheng, et al. // *J Formos Med Assoc*. – 2015. – Vol. 119, N 2. – P. 245-248.

254. 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. Remschmidt, M. Fesenfeld, A. M. Kaufmann, et al. // *BMC Public Health*. – 2014. – Vol. 14. – P. 1248.

255. Song, D. Effect of human papillomavirus infection on the immune system and its role in the course of cervical cancer / D. Song, H. Li, J. Dai // *Oncol Lett*. – 2015. – Vol. 10, N 2. – P. 600-606.

256. Stämpfli, M. R. How cigarette smoke skews immune responses to promote infection, lung disease and cancer / M. R. Stämpfli, G. P. Anderson // *Nat Rev Immunol*. – 2009. – Vol. 9, N 5. – P. 377-384.

257. 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.

258. Studies on the prevalence of oncogenic HPV types among Lithuanian women with cervical pathology / V. Simanaviciene, Z. Gudleviciene, V. Pependikyte, et al. // *J Med Virol.* – 2015. – Vol. 87, N 3. – P. 461-471.

259. Systematic reviews and metaanalyses of the accuracy of HPV tests, visual inspection with aceticacid, cytology, and colposcopy / R. A. Mustafa, N. Santesso, R. Khatib, et al. // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2016. – Vol. 132, N 3. – P. 259-265.

260. The association between adverse pregnancy outcomes and maternal human papillomavirus infection: a systematic review protocol / J. Niyibizi, N. Zanré, M. H. Mayrand, H. Trottier // *Syst Rev.* – 2017. – Vol. 6, N 1. – P. 53.

261. The biology and life-cycle of human papillomaviruses / J. Doorbar, W. Quint, L. Banks, et al. // *Vaccine.* – 2012. – Vol. 30, N 5. – P. 55-70.

262. 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.

263. The HPV test has similar sensitivity but more overdiagnosis than the Pap test--a randomised health services study on cervical cancer screening in Finland / N. Malila, M. Leinonen, L. Kotaniemi-Talonen, et al. // *Int J Cancer.* – 2013. – Vol. 132, N 9. – P. 2141-2147.

264. The prevalence and risk of human papillomavirus infection in pregnant women / P. Liu, L. Xu, Y. Sun, et al. // *Epidemiol. Infect.* – 2014. – Vol. 142, N 8. – P. 1567-1578.

265. 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.

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

267. 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.

268. Tommasino, M. The human papillomavirus family and its role in carcinogenesis / M. Tommasino // *Semin. Cancer Biol.* – 2014. – Vol. 26. – P. 13-21.

269. Triage of women with equivocal or low-grade cervical cytology results: a metaanalysis of the HPV test positivity rate / M. Arbyn, P. Martin-Hirsch, F. Buntinx, et al. // *J Cell Mol Med.* – 2009. – Vol. 13, N 4. – P. 648-659.

270. 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.

271. 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.

272. Vaccines for the prevention of cervical cancer / ed. P. L. Stern, H. C. Kitchener. – Oxford : Oxford University Press, 2008. – 176 p.

273. 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.

274. Wallace, N. A. Novel functions of the human papillomavirus E6 oncoproteins / N. A. Wallace, D. A. Galloway // *Annu. Rev. Virol.* – 2015. – Vol. 2, N 1. – P. 403-423.

275. Wentzensen, N. HPV-based cervical cancer screening- facts, fiction, and misperceptions / N. Wentzensen, M. Arbyn // *Prev Med.* – 2017. – Vol. 98. – P. 33-35.