

БАШИРОВА ЛАЛА КАМИЛОВНА

ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДА СКРИНИНГА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

14.01.01 – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Аполихина Инна Анатольевна

Официальные оппоненты:

Минкина Галина Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лечебный факультет, кафедра акушерства и гинекологии, профессор кафедры

Зароченцева Нина Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», заместитель директора по научной работе

Ведущая организация: ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Защита диссертации состоится « 07 » июня 2021 года в 14.00 на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.03 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации www.sechenov.ru.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2021 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета ДСУ 208.001.03
доктор медицинских наук, профессор

Семиков Василий Иванович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы Рак шейки матки (РШМ) ежегодно становится причиной смерти 250 000 женщин во всем мире [Ramzan M. et al., 2015; Ebisch R.M. et al., 2016; Брико Н.И., 2017]. Однако значительную часть летальных исходов можно предотвратить при надлежащем проведении скрининга и своевременном выявлении и лечении предраковых заболеваний или носительства вируса папилломы человека (ВПЧ) [Железин О.В. и др., 2016; Karjalainen L. et al., 2016; Huang A.J. et al., 2017].

ВПЧ считается основным этиологическим фактором РМШ. Из более, чем 170 типов ВПЧ, известных на сегодняшний день, ряд из них ассоциированы с РШМ, их квалифицируют в качестве ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР). Из ВПЧ ВКР генотипы 16 и 18 в опухолевой ткани при РШМ обнаруживаются наиболее часто (примерно в 70% случаев), обнаружение этих типов ВПЧ ассоциировано с наиболее высоким риском развития рака в течение 10 лет [Клинышкова Т.В. и др., 2015; Роговская С.И. и др., 2016; Crossley B. et al., 2017].

Во многих странах существуют государственные программы скрининга РШМ, в ходе которых проводится осмотр и цитологическое исследование с последующим лечением в случае выявления заболевания. В странах, где были реализованы программы скрининга РШМ, в последние 20 лет было зарегистрировано значимое снижение ассоциированной с РШМ заболеваемости и смертности [Vaccarella S. et al., 2013].

В последние годы во многих странах в программы скрининга включается тест на ВПЧ ВКР, который демонстрирует лучшие результаты в выявлении патологии шейки матки по сравнению с цитологическим [Rebolj M. et al., 2019]. Показано, что ВПЧ-тест более чувствителен для диагностики HSIL и рака (81,5%) по сравнению с визуальным методом с использованием уксусной кислоты (21,9%) и цитологическим исследованием по Папаниколау (ПАП-тест; 40,7%) [Jeronimo J. et al., 2014].

Основанием для проведения ДНК-тестирования на выявление ВПЧ при скрининге РШМ явилась общепризнанная на сегодня сильная причинно-следственная связь между стойкой инфекцией шейки матки ВПЧ ВКР и РШМ, а

также предраковыми поражениями [Аполихина И.А. и др., 2016; Левшин В.Ф. и др., 2017; Andersson S. et al., 2017].

В РФ РШМ является распространенным заболеванием. Стандартизованный показатель заболеваемости РШМ в 2017 году составил 15,8 случаев на 100 тыс. женщин, что намного выше, чем в развитых странах – 5,0 на 100 тыс. человек (в Финляндии – 3,7), и даже по сравнению с развивающимися странами – 8,0. Удельный вес больных с РШМ, выявленных активно, от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом составляет 41,8% и у каждой третьей женщины (32,6%) опухоль диагностируется в запущенной стадии (III-IV) [Каприн А.Д., 2019].

В настоящее время государственных программ скрининга РШМ в России нет. Приказами Минздрава РФ регламентированы лишь общие положения о целесообразности ежегодных профилактических осмотров женщин, начиная с 18 лет и старше, с цитологическим исследованием мазков с экто- и эндоцервикса. Фактически в России проводится «оппортунистический скрининг», в котором участвует не более 30% женского населения, а межскрининговый интервал варьирует от 1 до 5 лет, и поэтому для снижения РШМ и летальности от него является неэффективным. Очевидна настоятельная необходимость изменения стратегии в сторону интеграции региональных противораковых программ, разработанных на основе современных представлений о канцерогенезе, факторах риска, методах диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с ВПЧ [Saslow D. et al., 2012; Tjalma W.A., 2014; Crossley B. et al., 2017].

Степень изученности и разработанности темы В качестве основных направлений совершенствования скрининговых программ РШМ в настоящее время рассматриваются увеличение количества обследуемых женщин и совершенствование методов скрининга [Saslow D. et al., 2012]. В сентябре 2017 г. USPSTF был опубликован новый проект рекомендаций для пациенток 30-65 лет, в котором было предложено проводить либо ПАП-тест каждые 3 года, либо ВПЧ ВКР-тестирование каждые 5 лет [US Preventive Services, 2017]. В обоих случаях забор образцов согласно указаниям должен выполнять врач во время гинекологического осмотра.

В то же время, как отмечают специалисты, многие женщины избегают участия в скрининге из-за боязни болевых ощущений при гинекологическом исследовании и опасения положительного результата [Аполихина И.А. и др., 2018; Andersson S. et al., 2018]. Большинство исследователей полагают, что самостоятельный забор материала позволит увеличить количество пациенток, участвующих в программах скрининга РШМ [Gottschlich A. et al., 2017; Viviano M. et al., 2017; Leinonen M.K. et al., 2018]. Поэтому в последние годы были предложены различные инструменты для самозабора цервико-вагинальных выделений для выполнения теста на ВПЧ. Проведен ряд исследований по оценке диагностической эффективности предложенных подходов, удобства и комфорта их применения, а также стоимости этих методов [Arbyn M. et al., 2015; Verdoodt F. et al., 2015; Tranberg M. et al., 2018].

Некоторые авторы считают, что внедрение в практику методик самозабора материала без понимания факторов, влияющих на их эффективность, а также прогнозирования возможных последствий, может привести к незначительному увеличению охвата населения, хотя при этом будет происходить существенный рост затрат, что ляжет тяжелым бременем на систему здравоохранения [Rozemeijer K. et al., 2015; Allen-Leigh B. et al., 2017]. Поэтому актуальным является проведение исследований, направленных на выявление такого рода факторов.

Следует отметить, что количество, публикаций посвященных сравнению методики самозабора материала и методики забора материала врачом для выявления ВПЧ ВКР с использованием клинически подтвержденных анализов ДНК ВПЧ с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР), в доступной литературе ограничено [Tranberg M. et al., 2018]. Исследователи сходятся во мнении о необходимости проведения дальнейших исследований по совершенствованию технических аспектов и оценке клинико-экономических характеристик использования данной методики в клинической и эпидемиологической практике [Ketelaars P. et al., 2017; Mao C. et al., 2017]. Предполагается, что реализация таких подходов будет способствовать решению важнейших на сегодняшний день проблем недостаточного охвата и низкой специфичности методов скрининга РШМ.

Цель исследования: повысить эффективность диагностики предраковых ВПЧ-ассоциированных заболеваний и рака шейки матки на ранней стадии у женщин на основе программы организованного комбинированного поэтапного скрининга и увеличения охвата целевой группы.

Для достижения поставленной цели сформулированы **задачи исследования:**

1. Оценить распространенность инфицирования ВПЧ ВКР у женщин в одном регионе России (Липецкая область).
2. Определить факторы риска инфицирования ВПЧ ВКР на основании сравнительной оценки социально-демографических и клинико-анамнестических данных обследованных женщин.
3. Оценить диагностическую эффективность выявления ВПЧ ВКР и интраэпителиальных поражений шейки матки при взятии материала для исследования врачом и при самозаборе материала.
4. Изучить отношение женщин, участвующих в программах скрининга рака шейки матки, к использованию методики самозабора материала для исследования.
5. Разработать наиболее оптимальный алгоритм организованного скрининга рака шейки матки на основе организационных, диагностических и экономических характеристик эффективности.

Научная новизна. Разработана новая научная идея, обогащающая современную научную концепцию о диагностике предраковых ВПЧ-ассоциированных заболеваний и рака шейки матки ранней стадии у женщин, а именно – проведение поэтапного комбинированного скрининга, основанного на выявлении ВПЧ высокого канцерогенного риска с последующим цитологическим исследованием мазков шейки матки у ВПЧ-позитивных женщин. Показано, что в рамках организованного скрининга рака шейки матки наиболее точным в диагностике интраэпителиальных поражений шейки матки является цитологическое исследование мазков шейки матки методом жидкостной цитологии у ВПЧ-позитивных женщин, отбор которых осуществляется путем выявления ВПЧ высокого канцерогенного риска методом ПЦР в реальном времени.

Впервые проведена оценка диагностической эффективности применения методики самозабора материала для выявления ВПЧ высокого канцерогенного риска в программе скрининга рака шейки матки. Получены значения

диагностических характеристик исследования на ВПЧ высокого канцерогенного риска и цервикальной интраэпителиальной неоплазии в зависимости от использования образцов материала, полученных при взятии врачом и с помощью методики самозабора, показана их сопоставимость, что определяет возможность использования обоих методов в скрининге рака шейки матки для достижения максимального охвата скринингом целевой группы.

Впервые представлены результаты сравнительной оценки социально-демографических и клинико-анамнестических характеристик женщин, обследованных в рамках скрининга в отдельно взятом регионе Российской Федерации (Липецкой области) в зависимости от результатов ВПЧ-тестирования. Определены наиболее значимые факторы риска ВПЧ-инфицирования (отношение шансов более 3), такие как, наличие 3-х и более половых партнеров ($p=0,02$), инфекции полового тракта в анамнезе ($p=0,01$), возраст моложе 25 лет ($p=0,02$).

Впервые приведены результаты оценки мнения женщин, проходящих скрининг, об использовании методики самозабора материала для ВПЧ-теста. Выявлено, что 68,8% женщин предпочли методику самозабора материала для ВПЧ-теста, 89,5% – отметили его простоту и удобство, 87,9% – готовы порекомендовать пройти этот вид обследования своим знакомым, 92,7% – предпочли бы самостоятельный забор материала на дому.

Предложена оригинальная научная гипотеза о возможности проведения организованного поэтапного комбинированного скрининга рака шейки матки на основе выявления инфицированности ВПЧ высокого канцерогенного риска методом ПЦР в реальном времени в образцах, полученных при заборе материала врачом и самозаборе для достижения полноты охвата скринингом целевой группы с последующим проведением цитологического исследования мазков шейки матки методом жидкостной цитологии у ВПЧ-положительных женщин 1 раз в 5 лет. Показана экономическая целесообразность предложенного алгоритма поэтапного комбинированного скрининга, финансовая составляющая которого в 6,1 раза ниже по сравнению с ежегодным цитологическим скринингом.

Теоретическая и практическая значимость Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что доказана диагностическая эффективность организованного поэтапного комбинированного скрининга рака шейки матки

включающего определение ВПЧ высокого канцерогенного риска методом ПЦР в реальном времени с последующим проведением цитологического исследования мазков шейки матки методом жидкостной цитологии у ВПЧ-положительных женщин 1 раз в 5 лет, а также показана экономическая эффективность разработанного алгоритма скрининга, позволяющая снизить государственные расходы на его проведение.

Данные, полученные в ходе выполнения работы, демонстрируют обоснованность применения устройства для самозабора материала с целью тестирования на ВПЧ высокого канцерогенного риска, позволяющего увеличить охват женского населения программой скрининга рака шейки матки. Показано, что методика самозабора материала является простой, удобной и комфортной в использовании для большинства пациенток.

Значение полученных результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработанный алгоритм организованного поэтапного комбинированного скрининга рака шейки матки 1 раз в 5 лет является диагностически более точным и экономически эффективным по сравнению с ежегодным цитологическим скринингом. Внедрение в клиническую практику разработанного алгоритма организованного комбинированного поэтапного скрининга рака шейки матки позволит снизить государственные расходы на его проведение и обеспечить высокий уровень диагностической эффективности. Оптимизация скрининга позволит улучшить выявляемость женщин, нуждающихся в лечении предраковых заболеваний шейки матки, увеличить процент диагностики рака шейки матки на ранних стадиях и показатели их лечения, снизить летальность от рака шейки матки.

Методология и методы исследования В работе использована общенаучная методология, основанная на системном подходе с применением общенаучных и специфических методов. Для проведения настоящего исследования использовался комплексный подход, включающий клинические, лабораторные, статистические методы. Все исследования проведены с учетом требований международных и российских законодательных актов о юридических и этических принципах медико-биологических исследований у человека. Все этапы исследования были согласованы и одобрены этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени

И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 09-18 от 10.10.2017). Каждая пациентка дала добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Распространенность инфицирования ВПЧ ВКР среди женщин в Липецкой области определяется социально-демографическими и клинико-анамнестическими факторами риска, среди которых отмечены наиболее значимые: количество половых партнеров более трех, наличие генитальных инфекций в анамнезе, молодой возраст женщин (25 лет и менее).

2. Характеристики диагностической эффективности метода обнаружения ВПЧ ВКР и интраэпителиальных поражений шейки матки не отличаются при взятии материала для исследования врачом и самозаборе материала, что определяет возможность использования обеих методик в скрининге рака шейки матки для достижения максимального охвата скринингом целевой группы.

3. В качестве оптимального варианта скрининга следует рассматривать организованный комбинированный поэтапный скрининг с использованием идентификации ВПЧ ВКР методом ПЦР в реальном времени и последующим исследованием мазков шейки матки методом жидкостной цитологии у ВПЧ-позитивных женщин 1 раз в 5 лет, характеризующийся высокими показателями диагностической и экономической эффективности.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность и надежность результатов исследования обеспечивались посредством реализации методологических и научных принципов с соблюдением нормативов теоретического и эмпирического исследования. Использованы адекватные цели и задачам объект, материал, методы исследования и сбора данных и их статистической обработки.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на XXIV Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья» (Москва, 2018), региональной научно-практической конференции «Репродуктивное здоровье семьи» (Москва, 2018), XXX Международном конгрессе с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 2018), Международном

конгрессе «World Congresson Gynecology, Obstetrics & Reproductive Health» (Таиланд, Бангкок, 2018), Национальном конгрессе с международным участием «Лабораторные технологии в репродуктивной медицине и неонатологии: от науки к практике» (Москва, 2019), Международном конгрессе «International Multidisciplinary HPV Congress» (Монако, Монте-Карло, 2019).

Апробация диссертации состоялась на заседании проблемной комиссии Ученого совета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 3 от 03.06.2019 г.).

Соответствие паспорту специальности Диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология (медицинские науки).

Внедрение результатов исследования в практику Результаты, полученные при выполнении исследования, внедрены в работу специалистов отделения эстетической гинекологии и реабилитации НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, в ГУЗ «Грязинская центральная районная больница» (Липецкая область, г. Грязи), ГУЗ «Измалковская районная больница» (Липецкая область, Измалковский район, с. Измалково), ГУЗ «Данковская межрайонная больница» (Липецкая область, г. Данков).

Материалы исследования используются в практических занятиях и лекциях с интернами, клиническими ординаторами, врачами акушерами-гинекологами в учебно-педагогическом процессе кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Структура и объем диссертации Диссертация изложена на 135 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, заключения. Работа иллюстрирована 28 таблицами и 4 рисунками. Указатель использованной литературы содержит 303 библиографических источника, в том числе 89 – отечественных и 214 иностранных публикаций.

Публикации По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей

аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук и международной системой Scopus.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Исследование выполнено на базе ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) с 2018 по 2019 годы.

В течение 3 месяцев в исследование было включено 455 пациенток Липецкой области. При этом из 20 кластеров по таблице случайных чисел было отобрано 3 кластера: Грязинский (городской), Данковский (сельский) и Измалковский (сельский) районы. Выборка была репрезентативной (равно представленной с вероятностью 95% и погрешностью $\pm 5\%$), то есть соответствовала характеристикам генеральной совокупности.

Критерии включения: возраст женщин от 21 до 65 лет, наличие регистрации или проживание в статусе мигранта 3 и более лет в Липецкой области, свободное владение русским языком, информированное добровольное согласие пациентки.

Критерии невключения: отсутствие шейки матки вследствие перенесенных оперативных вмешательств, пороки развития матки и шейки матки, стриктура влагалища, отсутствие половой жизни в анамнезе, беременность на момент участия в исследовании, интравагинальное введение лекарственных препаратов либо использование спермицидов менее чем за 7 суток до начала исследования, психические заболевания, некачественный забор материала, не позволяющий провести ВПЧ тестирование и цитологическое исследование мазка с шейки матки, женщины, которые в момент обследования проходят лечение по поводу РШМ.

В работе использованы: клинические методы исследования, применяемые в общей клинической практике и в гинекологии по стандартным методикам; эпидемиологические методы: изучение клинико-анамнестических сведений при помощи анкетирования; лабораторные методы: исследование на ВПЧ ВКР методом ПЦР в реальном времени (забор образцов материала проводился двумя методами – врачом и самостоятельно с помощью специального устройства) с использованием реактивов производства ООО «ИнтерЛабСервис» без определения вирусной

нагрузки (качественный тест), цитологическое исследование мазка с шейки матки (ПАП-мазок) с оценкой по классификации Бетесда (пересмотра 2001 г.), функциональные методы: кольпоскопическое исследование (простая и расширенная кольпоскопия с использованием кольпоскопа Leisigang ISD, Германия). У пациенток с выявленной HSIL использовали высокочастотную петлевую диатермоэксцизию всего пораженного участка шейки матки с использованием *аппарата для радиоволновой терапии Сургитрон* EMC (США), после получения образца удаленной ткани выполняли его морфологическое исследование.

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft, США). Использовали методы параметрической и непараметрической статистики.

По результатам ВПЧ-тестирования пациентки были разделены на две группы: в I – вошли женщины с ВПЧ-положительным статусом (38 человек), во II – с ВПЧ-отрицательным (417 человек).

Результаты собственных исследований и их обсуждение. Результаты ПЦР при взятии материала врачом показали долю пациенток с выявленными ВПЧ ВКР 8,4% (38 случаев) и при самозаборе материала – 7,7% (35 случаев). По данным литературы распространенность ВПЧ-инфекции в популяции старше 30 лет в регионах России составляет 13-25% [Роговская С.И. и др., 2012].

Проведенный на первом этапе исследования анализ социально-демографических клинико-анамнестических характеристик женщин, включенных в выборку, в зависимости от результата тестирования на ВПЧ ВКР показал, что значимых различий по большинству из них отмечено не было. Однако в возрастной группе до 25 лет доля ВПЧ-положительных результатов была статистически значимо выше и составила 26,3% (10/38) по сравнению с ВПЧ-отрицательными – 11,6% (48/417), $p=0,02$. Всего в общей выборке было 58 женщин этой возрастной группы, их доля была наименьшей в возрастной структуре и составила 12,7%.

Оценка семейного положения показала, что половина обследуемых была замужем (50,5% из всей выборки), при этом доля замужних женщин среди ВПЧ-инфицированных составила 39,5% (15/38) и ВПЧ-отрицательных – 51,6% (215/417), $p=0,21$. Среди разведенных женщин доля ВПЧ-инфицированных была

статистически значимо выше и составила 36,8 против 26,9% (14/38 против 112/417) – среди замужних, $p=0,02$.

Статистически значимых межгрупповых отличий среди женщин, имевших и не имевших детей, а также по условиям проживания, профессиональной занятости, экономического положения отмечено не было.

Необходимо заметить, что в последние годы ряд авторов обращают внимание на зависимость участия женщин в скрининге РШМ от их социальных характеристик. Например, Tranberg M. et al. (2017) показали, что максимальные различия были характерны для представительниц популяций иммигрантов (разница по степени участия (PCY) в скрининге составила 18,1%, 95% ДИ: 10,2-26,0%), а также получателей социальных пособий (PCY = 15,2%, 95% ДИ: 9,7-20,6%).

Анализ вредных привычек показал, что более трети женщин (36,5%, 152/455) курят или курили ранее, однако, ВПЧ-статус среди них статистически значимо не отличался ($p=0,08$). Напротив, среди тех, кто употребляет (употреблял) алкоголь ВПЧ-положительный статус встречался чаще – 26,3% (10/38) против 8,4% (134/417, $p=0,05$) соответственно, однако это не влияло на риск инфицирования ВПЧ, как и употребление наркотиков.

Особенности менструальной функции, акушерско-гинекологического анамнеза и соматического здоровья не влияли на статус инфицированности ВПЧ ($p<0,05$ по всем показателям). Способ контрацепции также не имел значения, однако ВПЧ-инфицированные женщины значимо чаще не указали метод контрацепции по сравнению с ВПЧ-негативными – 47,4% (18/38) против 23,5% (98/417) соответственно, $p=0,002$.

Опрос женщин о количестве половых партнеров показал, что об одном партнере сообщили 23,7% (9/38) ВПЧ-положительных женщин и 43,2% (180/417) – ВПЧ-отрицательных, $p=0,03$, более 3-х партнеров имели 21,1% (8/38) и 7,9% (33/417) соответственно, $p=0,02$. То есть, для группы ВПЧ-позитивных женщин характерно большее количество половых партнеров.

Значимыми оказались различия в частоте инфекций полового тракта в анамнезе: чаще встречались у ВПЧ-позитивных женщин такие инфекции как уреоплазменная – 18,3% (7/38) против 6,7% (28/417), $p=0,02$ и ВПГ – 21,1% (8/38)

против 5% (21/417), $p=0,0004$ соответственно. Напротив, не было инфекций у 23,7% (9/38) и 57,6% (240/417), $p=0,0001$ соответственно.

Вероятность инфицирования ВПЧ ВКР была стратифицирована в зависимости от наиболее вероятного риска (Таблица 1). Наиболее значимыми факторами риска (отношение шансов более 3) оказались: количество половых партнеров (3 и более), общее количество половых инфекций в анамнезе и возраст менее 25 лет.

Таблица 1 – Факторы риска инфицирования ВПЧ ВКР

Признак	ОШ(95% ДИ)	p
Количество половых партнеров (3 и более)	3,83 (1,18-5,22)	0,003
Общее количество пол. инфекций в анамнезе	3,26 (1,43-5,08)	0,01
Возраст менее 25 лет	3,07 (0,84-3,73)	0,02
Семейное положение (развод)	2,72 (0,94-3,66)	0,01
Герпес в анамнезе	2,19 (0,89-3,88)	0,02
Не использовали средств контрацепции	1,84 (1,05-4,13)	0,002
Уреаплазменная инфекция в анамнезе	1,79 (0,73-2,62)	0,02
Употребление алкоголя	1,46 (1,25-4,28)	0,02

Примечание: по результатам многомерного регрессионного анализа

Результаты исследований показывают, что сочетание биологических, социально-экономических факторов и факторов здоровья способствует возникновению РШМ. Среди них: географические особенности распространенности ВПЧ, инфицированность хламидиями и вирусами (ВИЧ, герпес), несколько сексуальных партнеров, высокий паритет, ожирение (увеличение риска не мене, чем в 2 раза) [Momenimovahed, Z., 2017].

Оценка частоты выявления различных типов вируса у ВПЧ-позитивных пациенток показала, что наиболее часто выявлялись генотипы ВПЧ 16 (7 случаев – 18,4%); 56 (6 – 15,8%) и 39 (6 – 15,8%). Было отмечено по 5 случаев (13,2%) выявления ВПЧ генотипов 31 и 33, по 4 случая (10,5%) – 51 и 58. Остальные типы встречались редко. В работах других авторов в структуре выявленных типов вируса преобладали 16, 31, 56 (суммарно – 42%), кроме 18 типа, который встречался редко (3,7%) [Роговская С.И. и др., 2012], что совпадает с данными, полученными в настоящем исследовании.

Было проведено цитологическое и кольпоскопическое исследование пациенткам с положительным тестом ВПЧ ВКР. Установлено, что количество

женщин с ASC-US было максимальным и составило 26 случаев – 68,5% (5,7% от всей выборки). Отмечено по 1 случаю низкой (LSIL) и высокой степени (HSIL) плоскоклеточных интраэпителиальных поражений, что составило 2,6% (0,2% от всей выборки). Количество женщин с NILM составило 10 – 26,3% (2,2% от всей выборки). Систематический обзор, выполненный TingJ. с соавт., продемонстрировал частоту эпителиальных поражений высокой и низкой степени у женщин, инфицированных ВПЧ, на уровне менее 10%, а у женщин без ВПЧ – менее 5% [TingJ. et al., 2015].

В настоящее время считается, что скрининг, основанный на тестировании на ВПЧ, является более чувствительным в отношении выявления CIN3 и РШМ по сравнению со скринингом на основании данных цитологического исследования [Arbyn M. et al., 2012]. При этом показано, что для женщин с отрицательным результатом исследования на ВПЧ характерен более низкий 5-летний риск развития CIN3 и РШМ по сравнению с популяцией женщин с отрицательными результатами цитологического исследования. Преимуществом тестирования на ВПЧ заключается в том, что в отличие от цитологического исследования этот метод позволяет женщинам осуществлять самостоятельный забор цервико-вагинального отделяемого в домашних условиях, что может повышать их участие в скрининге РШМ [Verdoodt F. et al., 2015].

Анализ диагностических характеристик методов исследования в отношении выявления ВПЧ ВКР при различных вариантах забора материала для исследования показал, что чувствительность (ЧВ) ПЦР при взятии материала специалистом составила 88,1%, при самозаборе – 85,4%. Значения показателя специфичности (СП) составили 94,1 и 93,8% соответственно. Уровни положительной прогностической ценности (ППЦ) – 58,7 и 55,6%, отрицательной прогностической ценности (ОПЦ) – 98,8 и 98,1% соответственно. Для выявления HSIL+ диагностические показатели при заборе материала врачом и при самозаборе также были аналогичными: ЧВ – 87,8 и 86,7%, СП – 60,1 и 58,1%, ППЦ – 61,9 и 61,3 и ОПЦ – 83,7 и 82,7% соответственно. В целом проведенные исследования показали отсутствие статистически значимых различий диагностических показателей выявления ВПЧ ВКР, LSIL и HSIL при взятии материала как с помощью методики самозабора, так и при заборе материала врачом (Рисунки 1 и 2).

Наши данные согласуются с результатами, представленными другими авторами. Так, по данным мета-анализа, включавшего 37 исследований, продемонстрирована высокая ЧВ ВПЧ-тестирования при использовании методики самозабора, значения ее составляют 78,3-89% [Andrae B. et al., 2012]. Однако при применении подобных устройств для самозабора материала как у специалистов, так и у пациентов имеются сомнения в сопоставимости результатов теста врачебному забору материала. В частности, было показано, что ВПЧ-тестирование характеризуется меньшими значениями ЧВ и СП в отношении выявления CIN2 при осуществлении самозабора материала по сравнению с исследованиями материала, взятого врачом [Nelson E.J. et al., 2017].

Tranberg M. et al. (2017) было проведено изучение согласованности результатов выявления ВПЧ с использованием методики самозабора материала и взятия образцов в клинике с использованием теста ДНК Cobas 4800 HPV. Авторами был отмечен высокий уровень соответствия результатов выявления ВПЧ при использовании методики самозабора материала и взятии материала врачами, коэффициент согласованности Каппа составил 0,70; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,58-0,81. При самозаборе материала не было пропущено случаев CIN2+.

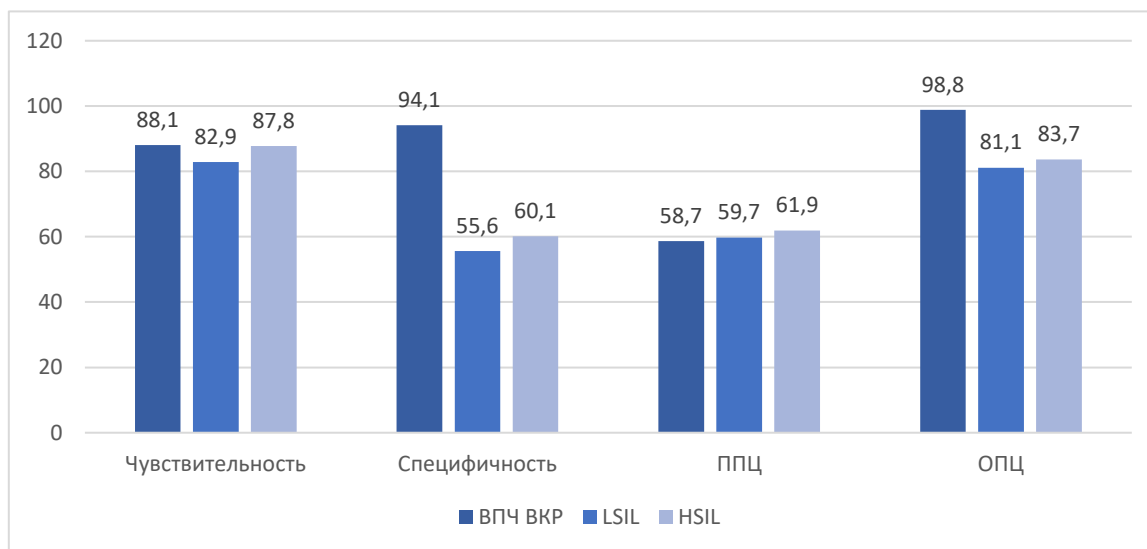


Рисунок 1 – Диагностические характеристики результатов ПЦР для выявления ВПЧ ВКР, LSIL и HSIL при заборе материала врачом

Другие исследования, в рамках которых проводилось сравнение методик самозабора и образцов, собранных клиницистами, также показали умеренное и хорошее соответствие результатов исследований в популяциях пациентов [Левшин В.Ф. и др, 2017; Белокриницкая Т.Е. и др., 2018], при этом в одном из исследований, проведенном в рамках скринингового обследования, был отмечен очень высокий уровень согласованности полученных данных [Schmeink C.E. et al., 2011].

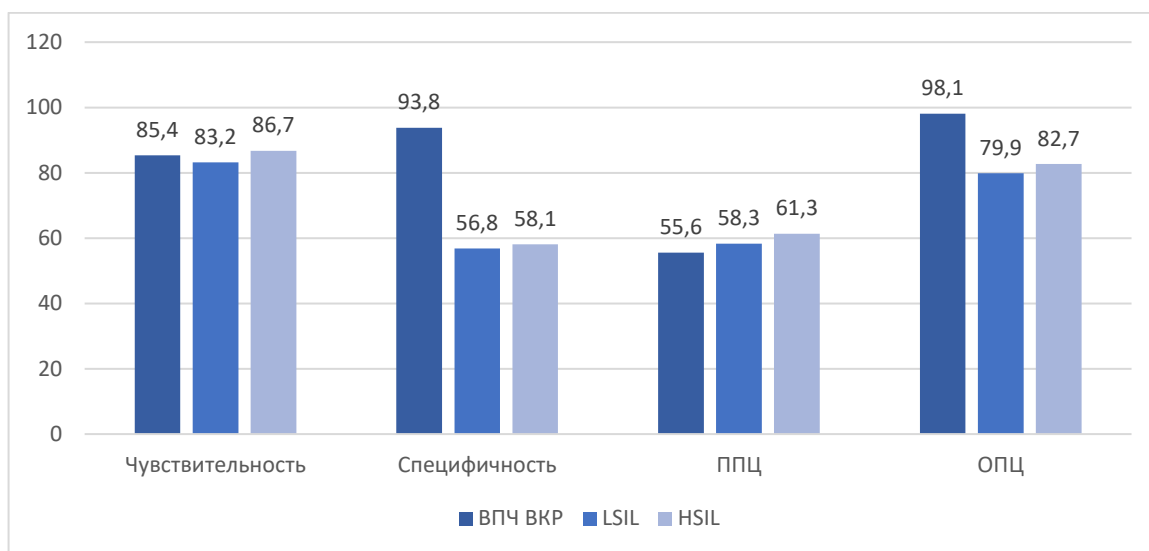


Рисунок 2 – Диагностические характеристики результатов ПЦР для выявления ВПЧ ВКР, LSIL и HSIL при самозаборе материала

Таким образом, характеристики диагностической эффективности метода обнаружения ВПЧ ВКР не отличаются при взятии материала для исследования врачом и самозаборе, что определяет возможность использования обоих методов для достижения максимального охвата скринингом РШМ целевой группы.

К настоящему времени определено несколько групп факторов, препятствующих участию в программах скрининга РШМ. В целом большинство авторов приходят к выводу, что социально-экономические и социокультурные факторы часто мешают женщинам соблюдать рекомендации по скринингу РШМ. Это в значительной мере объясняет повышенную частоту РШМ и, соответственно, РШМ-ассоциированную смертность женщин, не участвующих в скрининге [Lam J.U. et al., 2017; Musselwhite L.W. et al., 2016].

Поэтому одной из задач проведенного исследования явилась оценка комфорта и удобства при использовании двух сравниваемых методик взятия

материала для ВПЧ-теста по данным анкетного опроса женщин обследуемой выборки. Было установлено, что 313 из 455 (68,8%) пациенток отдали предпочтение методике самозабора материала для ВПЧ-теста. При этом доля женщин, которые сообщили о том, что предпочли бы взятие образцов врачом, была 31,2% (142/455, $p < 0,001$).

В зависимости от высказанного предпочтения (самозабор или забор врачом) женщины сообщили о комфорте использования методики самозабора 75,1% (235/313) против 23,2% (33/142, $p = 0,001$) соответственно; о меньшем смущении 73,5% (230/313) против 95,1% (135/142, $p = 0,001$); о менее выраженных болезненных ощущениях 70% (219/313) против 21,8% (31/142, $p = 0,001$); о большей уверенности в правильном взятии 10,9% (34/313) против 85,2% (121/142, $p = 0,001$) соответственно. Из 313 обследуемых женщин, сообщивших, что они предпочитают из методик взятия материала именно методику самозабора, 89,5% (280/313) обосновали это простотой и удобством метода. 87,9% (275/313) женщин сообщили, что они готовы порекомендовать пройти этот вид обследования своим знакомым, а 92,7% (290/313) – предпочли бы осуществить самостоятельный забор материала на дому.

Данные результаты совпадают с опросом пациенток, проведенным Tranberg M. et al. (2017), который показал, что 97,2% женщин оценили эту методику как простую в исполнении, 94,8% – как удобную. Однако авторы сообщили о почти 10% пациенток, которые не понимали отдельные рекомендации, которые им дают специалисты в отношении сбора образцов материала. В исследовании VanBaars R. et al. (2012) количество таких пациенток было меньше – 3,0%, а в работе Ketelaars P. et al. (2017) – 0,8% несмотря на то, что во всех вышеперечисленных исследованиях в популяциях скрининга и сравнении были использованы одни и те же устройства. Это различие, по-видимому, объясняется тем, что в работе Tranberg M. et al. (2017) женщины осуществляли самозабор материала на дому, тогда как в исследовании VanBaars R. et al. (2012) – на базе клиники, что позволяло им задавать интересующие вопросы и получать уточняющие ответы и рекомендации специалистов.

В настоящее время большинство специалистов полагают, что самостоятельный забор материала для анализа на ВПЧ ВКР может выступать в

качестве альтернативного метода скрининга РШМ, что позволит значительно повысить охват населения, участвующего в подобных программах. В целом важность внедрения в практику методики самозабора становится все более очевидной.

Настоящее исследование позволило выявить HSIL в 2,6% случаев, что выше по сравнению с данными литературы (выявляемость HSIL среди ВПЧ-положительных женщин – 1,8% [Роговская С.И. и др., 2012]).

На основании проведенного исследования и анализа литературных данных был обоснован комбинированный поэтапный подход к организованному скринингу РШМ, включающий первичное ВПЧ-тестирование с использованием ПЦР в реальном времени и дальнейшим цитологическим исследованием у ВПЧ-положительных женщин. Показано, что для диагностики HSIL+ чувствительность теста на ДНК ВПЧ ВКР ПЦР в реальном времени значительно выше (94%) по сравнению с цитологическим методом (ПАП-тест – 59%, жидкостная цитология ThinPrep – 77%), однако специфичность цитологических методов выше по сравнению с ВПЧ-тестами (92-80% против 75-76% соответственно), что объясняется транзитным характером ПВИ. Сочетание методов ДНК ВПЧ ВКР и цитологического исследования увеличивает точность результата до 100% [Zhou F., 2015]. Результаты одного исследования Nishio H. et al. (2018) продемонстрировали преимущество жидкостной цитологии перед традиционным ПАП-тестом (чувствительность и отрицательная прогностическая ценность 100%). С показателями диагностической эффективности методов, используемых в скрининге, связан также межскрининговый интервал. В нескольких исследованиях [Ronco G. et al., 2014; Gage J.C. et al., 2014; Katki H.A. et al. 2011], охвативших более 1,5 млн человеко-лет показано, что отрицательного теста на ВПЧ было достаточно, чтобы быть уверенными в отсутствии риска РШМ более 5 лет, особенно, если его сочетать с цитологическим исследованием.

Полученные результаты позволили рассчитать предполагаемые расходы для обеспечения региональной Программы скрининга РШМ в Липецкой области, которые на 1 год составили 13 411,7 тыс руб. с «влиянием на бюджет» (снижение затрат) на 68 292,1 тыс руб. (в 6,1 раза ниже) по сравнению с использованием в скрининге только жидкостной цитологии.

Таким образом, данный подход, отвечает всем критериям эффективного скрининга, и является наиболее оптимальной стратегией, учитывая организационные, диагностические и экономические аспекты.

Разработанный алгоритм организованного комбинированного поэтапного скрининга РШМ представлен на Рисунке 3.

Известно, что до настоящего времени в России охват скринингом составляет не более 30% (оппортунистический скрининг), и не может оказать существенного влияния на показатели общественного здоровья. Увеличить охват скринингом возможно путем использования устройств для самостоятельного забора пробы влагалищного содержимого в домашних условиях с последующей идентификацией вирусов в лаборатории (8 РКИ; ОР=1,71; 95% ДИ: 1,32-2,22) [MusaJ. et al., 2017]. Данная стратегия представляется актуальной для Липецкой области, поскольку большинство женщин не проходят скрининг, а 36,1% – проживают в сельской местности, что ограничивает для них доступность скрининга.



Рисунок 3. Алгоритм организованного комбинированного поэтапного скрининга РШМ. Схема

Обосновывая Программу регионального скрининга РШМ, считаем необходимым и важным отметить высокую приемлемость методики самозабора

материала для ВПЧ-тестирования для достижения целевого охвата скринингом. Предоставление таких устройств может привести к четырехкратному увеличению охвата скринингом целевой аудитории [Agrossi S. et al., 2015].

ВЫВОДЫ

1. Частота выявления вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска в когорте обследованных 455 женщин жительниц Липецкой области в возрасте 21-65 лет составляет 8,4% при заборе материала для исследования врачом и 7,7% – при самозаборе женщиной, $p=0,81$.

2. Наиболее значимыми факторами риска инфицирования ВПЧ ВКР являются такие социально-демографические и клинико-анамнестические характеристики, как наличие 3-х и более половых партнеров (ОШ=3,83; 95% ДИ: 1,18-5,22, $p=0,02$), инфекции полового тракта в анамнезе (ОШ=3,26; 95% ДИ: 1,43-5,08, $p=0,01$), возраст моложе 25 лет (ОШ=3,07; 95% ДИ: 0,84-3,73, $p=0,02$).

3. Диагностическая эффективность определения ВПЧ ВКР и выявления HSIL при взятии материала для исследования врачом и при самозаборе материала, не имеет различий в показателях чувствительности (88,1 против 85,4% и 87,8 против 86,7% соответственно), специфичности (94,1 против 93,8% и 60,1 против 58,1%), положительной (58,7 против 55,6% и 61,9 против 61,3%) и отрицательной (98,8 против 98,1% и 83,7 против 82,7%) прогностической ценности.

4. Более двух третей женщин (68,8%), участвовавших в скрининге, отдают предпочтение методике самозабора материала для ВПЧ-теста. Положительное отношение к осуществлению самозабора материала 89,5% обследованных женщин обосновали простотой и удобством метода, 87,9% – готовы порекомендовать пройти этот метод обследования своим знакомым, 92,7% – предпочли бы самостоятельный забор материала на дому.

5. Высокими показателями диагностической и экономической эффективности отличается вариант организованного поэтапного комбинированного скрининга с использованием идентификации ВПЧ ВКР методом ПЦР в реальном времени с последующим цитологическим исследованием мазков шейки матки методом жидкостной цитологии у ВПЧ-позитивных женщин 1 раз в 5 лет. Целевой уровень охвата скринингом достигается путем определения ВПЧ ВКР

в материале, полученном при заборе врачом и самозаборе пациентами с помощью специального устройства.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Устройство для самозабора материала с целью тестирования на ВПЧ ВКР рекомендуется применять для увеличения охвата населения в программах организованного скрининга на рак шейки матки.

2. Для осуществления самозабора материала для тестирования на ВПЧ ВКР целесообразно использование специального устройства – простого и удобного в применении.

3. Специалистам по организации здравоохранения и врачам-гинекологам следует широко информировать население о различных аспектах скрининга рака шейки матки, в том числе о возможностях применения методики самозабора материала с целью тестирования на ВПЧ ВКР.

4. При проведении скрининговых программ на выявление рака шейки матки и предраковых состояний рекомендуется учитывать социально-демографические и клинико-анамнестические факторы риска, повышающие вероятность инфицирования ВПЧ ВКР у обследуемых женщин.

5. В региональных программах организованного скрининга рекомендуется использовать комбинированный поэтапный подход, включающий выявление ВПЧ ВКР методом ПЦР в реальном времени и ПАП-тест у ВПЧ-позитивных женщин 1 раз в 5 лет, при выявлении положительных результатов рекомендуется дополнительное обследование (кольпоскопия) и лечение, согласно алгоритму.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Проведенное исследование оставляет ряд нерешенных вопросов, касающихся охвата скринингом целевой группы из-за недостаточной информированности населения и низкой специфичности методов скрининга РШМ. Проведение массового скрининга рака шейки матки может быть достигнуто путем разработки и внедрения нового быстрого эффективного и недорогого метода тестирования на ВПЧ. Учитывая ограничение доступности к скринингу некоторых женщин ввиду отдаленности территорий проживания необходимы стратегии выявления и лечения заболеваний шейки матки за один день. Заслуживают

внимания вопросы профилактики ВПЧ и методов скрининга рака шейки матки у молодых женщин.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в журналах, рекомендованных ВАК:

1. Аполихина И.А., **Баширова Л.К.**, Горбунова Е.А. Возможности применения теста самозабора материала при скрининге рака шейки матки (обзор литературы) // **Гинекология.** – 2018. – № 20 (3). – С. 57–60.
2. Аполихина И.А., **Баширова Л.К.**, Летникова Л.И., Худякова О.В., Иванов С.В., Горбунова Е.А., Долгушина Н.В. Оценка инфицированности вирусом папилломы человека женщин Липецкой области с использованием диагностического теста самозабора материала // **Акушерство и гинекология.** – 2018. – №11. – С. 98-104.
3. Аполихина И.А., **Баширова Л.К.**, Гасанова Г.Ф. Факторы, влияющие на участие женщин в программах скрининга рака шейки матки // **Акушерство и гинекология.** – 2019. – №5. – С. 112-118.
4. **Баширова Л.К.**, Аполихина И.А., Павлович С.В. Скрининг рака шейки матки с использованием устройства самозабора материала: эффективность и приемлемость // **Акушерство и гинекология.** – 2020. – №2. – С. 50-56.

Публикации в других журналах и материалах конференций:

5. **Баширова, Л.К.**, Аполихина, И.А. Применение диагностического теста самозабора материала для оценки инфицированности вирусом папилломы человека женщин Липецкой области // XXXI Международный конгресс с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний», 5-8 июня 2018, Москва: Тез. докл. – М., 2018. – С. 30-31.
6. **Bashirova, L.K.** Application of the self-sampling diagnostic test for evaluation of human papilloma virus in women // EUROGIN 2019. International Multidisciplinary HPV Congress. 4-7 December 2019, Monako. – Gavin Conferences: **Abstr. E-book.** – URL: www.gavinpublishers.com/.
7. **Баширова Л.К.**, Аполихина И.А. Применение диагностического теста самозабора материала в ходе скрининга инфицированности вирусом папилломы человека женщин Липецкой области // Акушерство и гинекология. Приложение № 4. Первый Национальный конгресс с международным участием ЛАБРИН «Лабораторные технологии в репродуктивной медицине и неонатологии: от науки к практике». 22-23 апреля 2018, Москва: Тез. докл. – М.; 2019. – С. 7.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВПЧ – вирус папилломы человека

ВКР – высокий канцерогенный риск

ДИ – доверительный интервал

РШМ – рак шейки матки

ОПЦ – отрицательная прогностическая ценность

ОШ – отношение шансов

ПАП-тест – мазок по Papanicolaou

ППЦ – положительная прогностическая ценность

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СП – специфичность

ЧВ – чувствительность

CIN – цервикальная интраэпителиальная неоплазия

HSIL – интраэпителиальное поражение высокой степени

LSIL – интраэпителиальное поражение низкой степени

NILM – отрицательный результат по интраэпителиальному поражению или злокачественному новообразованию