

УДК 618.14.006-6:615.371

Е.Ж. БЕКМУХАМБЕТОВ¹, С.К. БАЛМАГАМБЕТОВА¹, А.К. КОЙШЫБАЕВ¹, О.Н. УРАЗАЕВ¹,
Г.Г. ЕРИМБЕТОВА¹, Б.К. КАРИМСАКОВА¹, С.Н. РЫЖКОВА¹, О.В. ЗАВАЛЕННАЯ¹,
С.К. САХАНОВА¹, Ж.Ж. УРАЗАЕВА¹, С.Е. КОКТОВА², К.К. САРКУЛОВА³,
Л.М. ЯКУПОВА⁴, К.А. ТАУЕКЕЛОВА⁵

¹Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. Марата Оспанова, г. Актобе, Республика Казахстан,

²Консультативно-диагностическое отделение Актыбинского областного перинатального центра,

³Цитологическая лаборатория Актыбинского областного патолого-анатомического бюро,

⁴Цитологическая лаборатория Западно-Казахстанского областного онкологического диспансера, г. Уральск,

⁵Государственная поликлиника №6, г. Уральск, Республика Казахстан

ИНФИЦИРОВАННОСТЬ ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА И ОСВЕДОМЛЕННОСТЬ О ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ У ЖЕНЩИН Г. УРАЛЬСКА ЗАПАДНО-КАЗАХСТАНСКОЙ ОБЛАСТИ



Бекмухамбетов Е.Ж.

Рак шейки матки (РШМ) в Казахстане стал вторым по распространенности злокачественным заболеванием женской половой сферы и занял первое место в возрастной группе 15-44 года, по данным международной экспертной группы ICO HPV от 23.12.2015.

Тот факт, что у 15-28% женщин с наличием ДНК ВПЧ в течение 2 лет развивается цервикальная дисплазия, определяет актуальность исследований, посвященных особенностям папилломавирусной инфекции.

Цель исследования. Изучение распространенности различных типов ВПЧ как причинного фактора и анализ совокупности основных факторов риска РШМ в Уральском регионе.

Материал и методы. Дизайн представляет собой комбинацию опроса и поперечного исследования. Осуществлялся забор мазка для ПЦР ВПЧ на тест-системах Квант-21 (Россия) с использованием детектирующего амплификатора ДТ-прайм.

Результаты и обсуждение. Общий преваленс ВПЧ составил 29,5% (24,0-35,0, CI 95%) и характеризуется как весьма высокий. Выяснено, что в государственных скрининговых программах постоянно участвуют только 48,1% опрошенных; одобрительную осведомленность о вакцинации против РШМ демонстрируют 30,3%, тогда как 33,7% ничего не знают о мерах первичной профилактики РШМ.

Вывод. Необходим дальнейший сбор материала по распространенности ВПЧ и углубленный анализ полученных данных; представляются обоснованными разработка и применение нестандартных методов просветительской работы среди населения в отношении мер первичной и вторичной профилактики рака шейки матки с привлечением социальных сетей и масс-медиа.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, факторы риска, рак шейки матки, Западный Казахстан.

Международная экспертная группа ICO HPV Information Centre в своем ежегодном Отчете за 2015 год сообщила, что рак шейки матки (РШМ) в Казахстане является вторым по распространенности злокачественным заболеванием женской половой сферы и занимает первое место в возрастной группе от 15 до 44 лет, с уточненным инцидентом 32,8 на 100000 женского населения [1].

Общеизвестно, что практически все случаи РШМ (до 99,7%) обусловлены персистирующей инфекцией, вызванной ограниченным набором вирусов папилломы человека (ВПЧ), причем 12 типов были объявлены IARC (Международное агентство по исследованию рака) высококанцерогенными в отношении рака шейки матки (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) и отнесены в группу высокого карциногенного риска (ВКР) [2]. Типы 68, 73 и 82 многие исследователи тоже рекомендуют считать высококанцерогенными, а типы 26, 53,

66 должны рассматриваться как потенциальные/вероятные канцерогены [3, 4, 5, 6, 7]. Помимо возбудителя инфекции, большое значение в реализации РШМ имеют так называемые факторы риска, ускоряющие переход транзитной ВПЧ-инфекции в персистирующую фазу и, в перспективе, к инвазивным формам рака. В настоящее время установлена роль социальных (уровень образования, информированность о мерах профилактики, финансовый и профессиональный статус и т.д.), поведенческих (курение, возраст сексуального дебюта, количество сексуальных партнеров, отношение к контрацепции), а также репродуктивных факторов риска (количество беременностей) [8, 9, 10]. К сожалению, распространенность ВПЧ и распределение генотипов вируса по-прежнему остаются неизвестными в масштабах нашей республики, так же как и во многих других постсоветских государствах [11]. А между тем в стране на протяжении 8-9

Контакты: Бекмухамбетов Ербол Жасуланович, д-р мед. наук, профессор, ректор ЗКГМУ им. М. Оспанова, руководитель НТП, г. Актобе. Тел.: + 7 (713) 256 34 25, e-mail: zkgmu@yandex.kz

Contacts: Erbol Zhasulanovich Bekmukhambetov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Rector of the West Kazakhstan State Medical University n.a. M. Ospanov, Head of STP, Aktobe c. Ph.: + 7 (713) 256 34 25, e-mail: zkgmu@yandex.kz

лет реализуется трехэтапная система профилактических мероприятий в борьбе с РШМ, согласно Государственной программе развития здравоохранения Республики Казахстан «Саламатты Қазақстан», утвержденной Указом Президента Республики Казахстан от 29 ноября 2010 года №1113 и ряда других государственных документов [12]. Основным диагностическим инструментом скрининга РШМ в республике является жидкостная цитология (технология Cell Scan, производитель South Korea, LTD “Tech. Bio. Co”), хотя уже повсеместно доказана ведущая роль молекулярно-биологических ВПЧ-тестов в раннем выявлении предраковых состояний шейки матки [13, 14, 15]. На сегодняшний момент в Казахстане пока не приняты рекомендации ВОЗ, касающиеся первичного ВПЧ-тестирования, несмотря на доказанный факт, что у 15-28% женщин с наличием ДНК ВПЧ в течение 2 лет развивается цервикальная дисплазия, а у ВПЧ-интактных только в 1-3% случаев. Это обстоятельство позволяет отнести всех клинически здоровых женщин, инфицированных ВПЧ, к группам онкологического риска, и определяет актуальность исследований, посвященных особенностям папилломавирусной инфекции [16].

Цель настоящей работы - изучение распространенности различных генотипов ВПЧ как причинного фактора рака шейки матки для восполнения пробела в системе научных данных об эпидемиологии вируса в регионе.

Исследование призвано решить следующие задачи:

- выявить общую частоту появления вируса папилломы человека с определением вирусной нагрузки и идентификацией наиболее распространенных генотипов среди женщин г. Уральска Западно-Казахстанской области;
- проанализировать совокупность выявленных факторов риска для выработки оптимальных решений в сфере диагностики и профилактики РШМ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в рамках республиканского научного проекта 2230/ГФ4 (Договор с КН МОН РК №179 от 12.02.2015, №103 от 25.04.2016, №209 от 03.03.2017) «Эпидемиологический анализ вируса папилломы человека в контексте вирус-ассоциированной патологии шейки матки в регионе Западного Казахстана - социальные, клинические и генетические аспекты», и представляет собой комбинацию опроса (интервью) и поперечного исследования, проводившихся в течение одного визита. Дизайн и Протокол были одобрены Биоэтической комиссией университета (Протокол №3 от 09.10.2014). Работа велась в соответствии с Контрольным списком обязательных пунктов для наблюдательных исследований STROBE [17]. Бланк информированного согласия был разработан в соответствии с рекомендациями ВОЗ [18] и все участницы, подписавшие форму, были всесторонне проинформированы относительно целей и методов исследования. Методом простой случайной выборки набирались женщины из общей популяции с фоновой патологией шейки матки, проживающие в городах Уральск, Аксай, пригородах и ближайших районах. Расчет N для выборки осуществлялся на основе population-based method (по количеству женского населения в возрасте 18-60 лет, проживающего в регионе), и составил 253 чел. Дополнительно использовались данные пилотного проекта ЗКГМУ им. М. Оспанова от 2013-2014 гг.,

где были получены достоверные результаты преваленса ВПЧ для Западного региона страны (N 1098, $p < 0,043$).

Критерии включения: возраст 18-60 лет; наличие фоновой патологии шейки матки, включая понятие «завершенная зона трансформации», т.е. без видимых признаков патологии; резидент Западного Казахстана любой этнической; отсутствие вакцинации в анамнезе.

Критерии исключения: приезжие (не резиденты РК); вакцинированные.

ВИЧ, беременность до 10 недель не являлись критериями исключения. Обследование проводилось на базе поликлиник, причем для полноты охвата популяции и минимизации статистических искажений (bias) были вовлечены организации всех форм собственности: государственные, частные и страховые. В государственных организациях - на базе ГП №1 (РПН - 70412), №5 (РПН - 46777), №6 (РПН - 55704); в страховых - на базе клиник «Интертич» и «Медикер».

Опросник для обследования был разработан для сбора данных, отражающих роль общеизвестных факторов риска развития рака шейки матки. Данные для семантического дифференциала по пункту доходов были взяты с сайта Комитета по Статистике Министерства национальной экономики РК за IV квартал 2014 г. (данные по уровню жизни). Величина прожиточного минимума, определяющего черту бедности, равнялась 18546-18774 тенге [19]. Для достижения конфиденциальности опрос велся по желанию анонимно (обозначался лишь кодовый номер), к тому же из помещения временно удалялся местный персонал.

Забор материала на ПЦР-типирование ВПЧ и определение вирусной нагрузки для каждого выявленного генотипа производились урогенитальным зондом «Юнона». Качественное и количественное определение генотипов ВПЧ производилось на тест-системах Квант-21 (производство «ДНК-технология», Россия) с использованием детектирующего амплификатора ДТ-прайм (того же производства). Продукция компании «ДНК-технология» сертифицирована (ISO 13485:2012). Характеристика амплификатора: 96-луночный, 4-канальный, позволяющий производить мультимплексный анализ, зарегистрирован в РК (РК-МТ-7-№013267 от 23.07.2014).

Характеристика тест-систем ВПЧ-Квант-21: позволяет детектировать следующие генотипы: 6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 44, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82 (всего 21, из них - 13 ВКР, 5 - возможно/вероятно карциногенных (26, 53, 66, 73, 82), и 3 - низкокарциногенных (6, 11, 44)). Аналитическая чувствительность - более 95%; данные о специфичности не приведены. Для выделения ДНК вируса использовались комплекты реагентов ПРОБА НК-ПЛЮС, того же производства. Тип анализа - абсолютный, т.е., определенное количество копий вируса на образец, измеряемое в геномных эквивалентах (ГЭ) с логарифмическим исчислением. Вирусная нагрузка до 10 ГЭ ВПЧ, приходящихся на 100000 клеток человека, расценивалась как «малая», от 10 до 10 ГЭ расценивалась как «средняя», а 105 ГЭ и выше - как «высокая», и у обследованных старше 30 лет являлась, по сути, маркером персистенции вируса.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась в программе Statistica, 10 (Dell Software Inc., USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего в Уральском регионе (Уральск и Аксай) обследованы 264 пациентки. Средний возраст обследованных - $35,9 \pm 9,9$ года (16,0 - 61,0, CI 95%), М 35,0 (27,0-42,0 по 25/75 квартили). Средний возраст начала половой жизни - $20,5 \pm 3,0$ года (13,0-34,0; CI 95%), М 19,0 (16,0 - 22,0). Средняя продолжительность половой жизни - $14,9 \pm 9,1$ года (1,0 - 38,0;

CI 95%), М 13,0 (8,0-22,0). Среднее количество сексуальных партнеров в течение жизни - $2,7 \pm 3,65$ (1,0 - 30,0, CI 95%). Среднее количество беременностей - $2,9 \pm 2,2$ (0-14, CI95 %), М 2,6 (1,4-5,3). Сводные данные социальных, поведенческих и репродуктивных параметров (факторов риска) обследованного женского населения Уральского региона представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Социально-поведенческий профиль обследованных

Социальные показатели обследованного населения	Детализация вариантов ответов	%	Примечания
Возрастные категории	18-29 лет	29,2%	
	30-39 лет	38,3%	
	40-49 лет	19,3%	
	50-60 лет	13,3%	
Этничность	Азиатская	80,7%	Отнесены казашки и представительницы тюркоязычных народов
	Европейская	19,3%	Отнесены представительницы славянских диаспор, немки и т.д.
	Кавказская		Отнесены представительницы кавказских национальностей (азербайджанки)
Уровень образования	Среднее	29,5%	
	Среднее специальное	22,0%	
	Высшее	48,5%	
Занятость	Неработающие, домохозяйки	24,2%	Отнесены санитарки, киоскеры, технички и пр.
	Занятые низкоквалифицированным трудом	15,9%	
	Представители рядового и среднего звена	17,8%	Рядовые работники, продавцы, средний медперсонал, в т. ч. самозанятые - мелкие предприниматели и т.д.
	Занятые высококвалифицированным трудом	25,6%	Врачи, юристы, преподаватели, госслужащие, управленцы, банковские служащие и пр.
	Работа на вредных производствах, вахтами	16,3%	Представители нефтяной отрасли
Подушевой доход в месяц (income per capita)	До 18,5 тыс в месяц на чел.	4,9%	Определены как живущие за чертой бедности (доход ниже прожиточного минимума)
	От 18,5 до 36 тыс	31,4%	Имеющие доход, едва превышающий прожиточный минимум (относительно бедные)
	От 36 до 90 тыс	41,7%	Благополучная категория
	От 90 до 180 тыс	14,0%	Обеспеченная категория
	Свыше 180 тыс на чел.	8,0%	Состоятельная категория
Отношение к курению	Курят	8,7%	Независимо от стажа курения
	Не курят	91,3%	
Стаж сексуальной жизни	От 0 до 5 лет	16,3%	Независимо от стажа в браке
	От 5 до 10 лет	20,8%	
	От 11 до 15 лет	22,7%	
	От 16 лет и выше	40,1%	

Количество сексуальных партнеров в течение жизни	1 партнер	54,5%	Независимо от продолжительности отношений
	До 5 партнеров	35,2%	
	От 6 партнеров и более	10,3%	
Посещаемость государственной поликлиники по месту жительства	Посещает постоянно	48,9%	
	Посещает иногда, нерегулярно	39,0%	
	Не посещает, только частные медучреждения	12,1%	
Участие в государственных скрининговых программах	Участвует постоянно, на вызов из поликлиники реагирует	48,1%	Возрастная категория до 30 лет не учитывалась, как не подлежащая скринингу
	Частично участвует (не все скрининги, не всегда)	29,8%	
	Вообще не участвует (вызов из поликлиники игнорирует или не состоит в РПН или обследуется в частном порядке)	21,8%	
Осведомленность о вакцинации против РШМ	Ничего не знает о вакцинации	33,7%	
	Слышала о вакцинации, но не знает, как относиться	30,7%	
	Хотела бы пройти вакцинацию от рака шейки матки (одобряет)	30,3%	
	Категорически настроена против вакцинации (считает ненужной и опасной)	5,3%	
Наследственный фактор: наличие или отсутствие близких родственников, заболевших РШМ	Есть заболевшие родственники	4,9%	
	Нет близких с РШМ	95,1%	
Общее количество	Не было	9,1%	Имеются ввиду роды, аборты, выкидыши, внематочные беременности
Беременностей	1-2 беременности	43,2%	
	До 5 беременностей	36,4%	
	От 6 и выше	11,4%	
Применение средств контрацепции	Не использует	49,2%	Имеется ввиду использование контрацептивных методов на момент опроса
	КОК	6,1%	
	ВМС	16,0%	
	Презервативы	23,7%	
	Другое (coitus interruptus, календарный метод, хирургическая стерилизация и т.д.)	5,0%	

Следует отметить, что уровень образования положительно повлиял на осведомленность о вакцинации - была выявлена умеренная положительная корреляция (Spearman's $r = .28$, $p = .0005$). В целом, группа хорошо образованных респондентов (высшее образование) демонстрировала положительное отношение к вакцинации (59,8% против 30,3% для общей выборки), а для недостаточно образованных (школьное образование) характерно почти полное

отсутствие информации (62,5% против 33,7% в общей выборке).

Общий prevalence ВПЧ составил 29,5% (24,0 - 35,0, CI 95%) и характеризуется как весьма высокий. В этой связи уместно привести статистику prevalence ВПЧ в сопредельных с нашей страной государствах. Так, например, в Китае prevalence ВПЧ составляет в среднем 13,5-15,5%, с наиболее распространенными генотипами HPV 16, HPV

52, HPV 58, HPV 33, и HPV 18 [20, 21]. В Узбекистане общий преваленс ВПЧ, без указания доминирующих генотипов, составляет, по некоторым данным, 15,4% [22]. В сопредельной России данные по преваленсу ВПЧ очень противоречивы, в целом различные источники указывают на 24-28%, а лидирующими генотипами являются 16, 18 и 45, причем удельный вес ВПЧ 16 достигает 65,9% [23]. По данным пилотного проекта Западно-Казахстанского медицинского университета от 2014 г., преваленс ВКР ВПЧ в Западном регионе Казахстана составил 26,04%, и лидирующими генотипами являлись 16 (10,68%), 39 (5,83%), 51 (5,27%), 31 (4,85%) и 56 (4,58%) [24].

Инфицирование одним типом вируса выявлено у 80,7%; 2-мя типами - 12,8%; 3-мя - у 6,4%. Распределение генотипов ВПЧ в Уральском регионе представлено на рисунке 1.

Лидирующим является ВПЧ 16 с удельным весом 26,9% среди всех выявленных типов, т.е. составляет почти треть от общего числа. 18 тип выявлен не был. Топ-5 составили ВПЧ 16, 6, 52, 58, 39. Исследование соотношения группы ВКР и не-ВКР по возрастным категориям показало, что самый высокий преваленс ВПЧ отмечается в группе 18-29 лет (42,2%) и падает с возрастом, что согласуется с данными практически всех исследователей проблемы в общемировом масштабе [25, 26, 27, 28]. На рисунке 2 показано распределение типов ВПЧ по возрастным категориям.

70,9% от общего преваленса ВПЧ составляют генотипы группы ВКР (всего 13, включая тип 68), которыми инфицировано 20,3% общего женского населения региона, тогда как потенциальные/возможные и слабые карциногенные типы (всего 8) составляют 29,1%. Согласно исследованиям распространенности ВПЧ в высокоресурсных странах с высоким охватом вакцинацией, в настоящее время некоторые типы ВПЧ группы 1 (ВКР) практически не встречаются. Например, в Австралии ВПЧ 18 среди подростков не был обнаружен, а общая распространенность «вакцинных» типов была равна

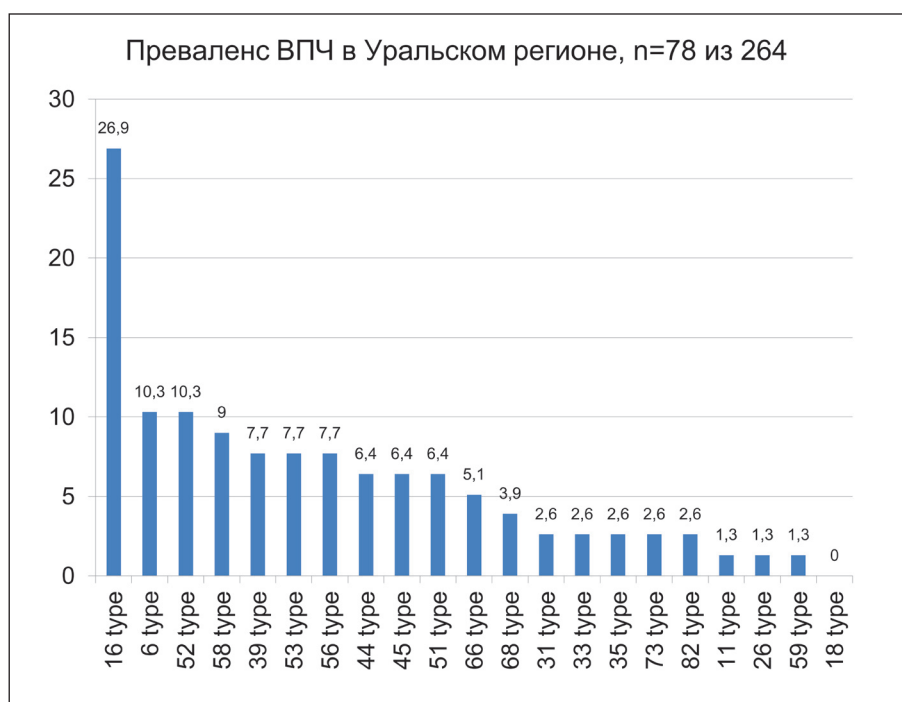


Рисунок 1 - Распределение типов ВПЧ в Уральском регионе

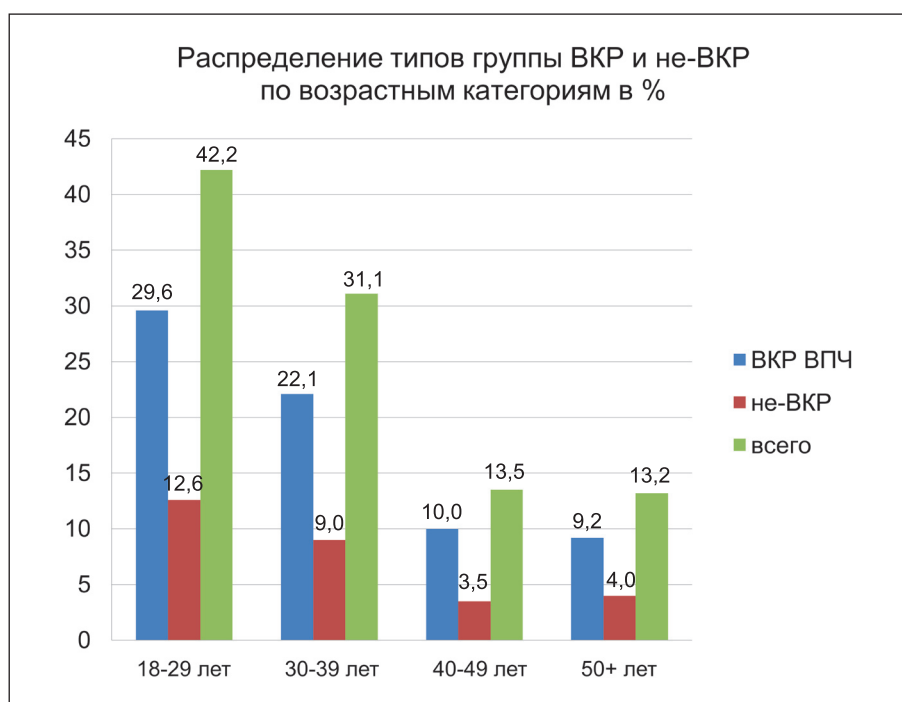


Рисунок 2 - Распределение типов ВКР и не-ВКР по возрастным категориям

1,6% [29]. В Англии идентификация ВПЧ 16/18 в группе подростков от 16 до 18 лет уменьшилась в три раза после введения обязательной вакцинации девочек-подростков (с 19,1% до 6,5%) [30]. В странах, где нет четкой стратегии иммунизации, ситуация с ВПЧ-ВКР остается напряженной, исследователи из Саудовской Аравии сообщают о высокой распространенности 16/18 типов (40%) [31].

Как упоминалось, вирусная нагрузка ниже 5×10^3 ГЭ на

образец относится к средней. По Уральскому региону средняя вирусная нагрузка составила $4,52 \pm 2,66$ ($3,92 - 5,12$, CI95%), $M 3,6$ (1,0-16,4, по 25/75 квантили - 2,6-5,8). Известно, что ВПЧ-инфекция, не являясь диагнозом по МКБ-10, тем не менее имеет 2 стадии развития: транзиторную, характерную для молодой возрастной категории до 30 лет, с высокой, до 90%, элиминацией инфекции из организма и относительно низкими цифрами вирусной нагрузки, и персистирующую, с частотой примерно 10% и высокой вирусной нагрузкой [16, 32].

Распределение вирусной нагрузки по возрастным категориям в целом не выявило значимой разницы между возрастными группами, но зафиксировало плавное повышение в группах 1-3 (от 18-29 до 40-49), с последующим уменьшением в группе 4 (50-60 лет), что продемонстрировано на рисунке 3.

Наибольшее количество выбросов (аномально высоких значений) зафиксировано в возрастной группе 30-39 лет, когда, согласно общемировым данным, начинаются процесс персистенции вируса и развитие CIN [16, 32].

Для выяснения вклада всех исследованных параметров в большой преваленс ВПЧ по Уральскому региону проведен анализ сопряженности, результаты которого указаны в таблице 2.

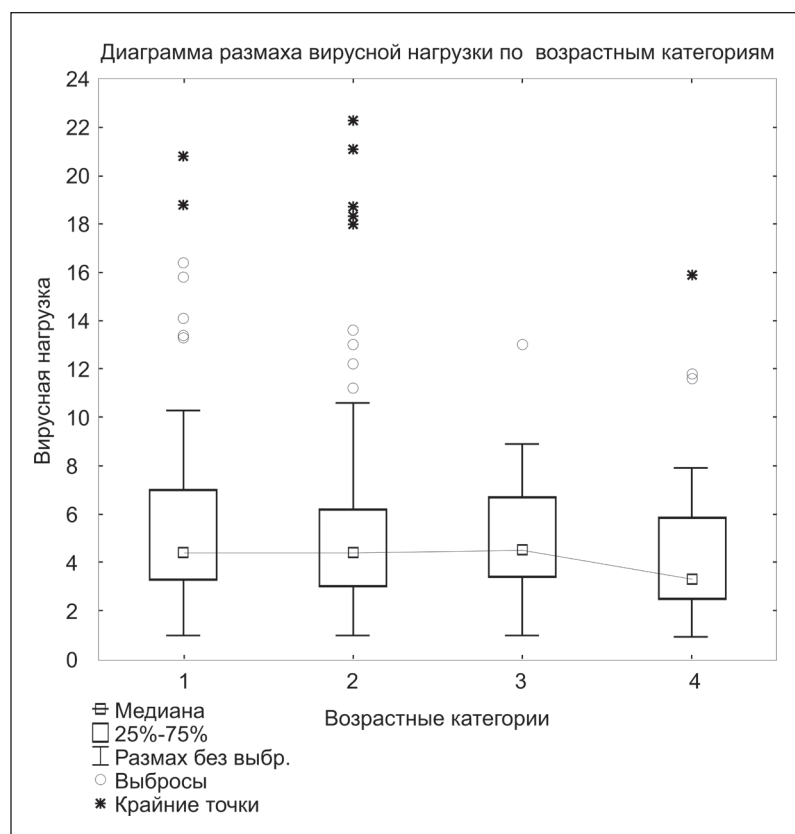


Рисунок 3 - Динамика вирусной нагрузки ВПЧ по возрастным категориям ($p < 0,05000$)

Таблица 2 - Анализ связи инфицированности ВПЧ с потенциальными факторами риска в Уральском регионе

	Качественный параметр, или потенциальный фактор риска	Значение достигнутого уровня значимости, p-value ($<0,05$)	Величина Cramer's V-критерия	Максимальный вклад в итоговую статистику, Pearson's χ^2
1	Возраст	0,25	0,12	4,07
2	Этничность	0,509	0,04	0,43
3	Образование	0,83	0,03	0,37
4	Профессия (род занятий)	0,94	0,05	0,73
5	Уровень подушевого дохода	0,029	0,16	7,03 - вклад категорий относительно бедных и относительно благополучных
6	Курение	0,39	-0,05	0,73
7	Стаж сексуальной жизни	0,137	0,16	6,96
8	Количество сексуальных партнеров	0,18	0,11	3,37
9	Посещаемость государственной поликлиники	0,41	0,08	1,75
10	Участие в скрининговых программах	0,72	0,05	0,637
11	Осведомленность о вакцинации	0,52	0,09	2,212
12	Наследственный фактор	0,47	0,04	0,522
13	Количество беременностей	0,065	0,18	8,84
14	Использование контрацептивных средств	0,38	0,13	4,23

В Уральском регионе единственным фактором с достоверным уровнем значимости оказался экономический: наибольшую инфицированность ВПЧ демонстрируют представители 2-х экономических слоев - относительно благополучные и живущие на грани бедности, чей доход едва превышает прожиточный минимум 2014 г.

ВЫВОДЫ

Таким образом, в Уральском регионе Западного Казахстана (города Уральск, Аксай, пригороды и близлежащие районы) определена весьма высокая распространенность ВПЧ (29,5%) со средней вирусной нагрузкой $4,52 \pm 2,66$ ГЭ/образец. Выявленный уровень распространенности ВПЧ-инфекции, независимо от стадии, вполне объясняет рост инцидента РШМ, наблюдающийся в последние годы в целом по стране.

Рейтинг топовых типов ВПЧ: 16, 6, 52, 58, 39, причем высококарциногенные типы ВПЧ составили 70,9% от числа всех выявленных.

В отношении посещаемости скрининговых мероприятий и общей осведомленности о мерах профилактики РШМ выявлена неудовлетворительная тенденция: только 48,1% всех респондентов ответственно подходят к вопросам профилактики РШМ с систематическим участием в скрининге, а пятая часть опрошенных (21,8%) полностью игнорирует усилия государства в этом направлении, предпочитая оппортунистический скрининг в частных клиниках или вовсе не обследуясь; лишь 30,3% демонстрируют осведомленность и одобрительное отношение к вакцинации, тогда как 33,7% ничего не знают об иммунизационной программе, 30,7% не могут определить свое отношение, а 5,3% респондентов и вовсе настроены отрицательно.

На отношение к иммунизационным программам положительно влияет уровень образования и общей осведомленности населения.

Рекомендации

Учитывая высокий преваленс ВПЧ-инфекции в обследованном регионе, необходим дальнейший сбор материала по распространенности ВПЧ и углубленный анализ полученных данных; представляются оправданными разработка и применение нестандартных методов просветительской работы среди населения в отношении мер первичной и вторичной профилактики рака шейки матки с привлечением социальных сетей и масс-медиа.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Brum L., Barrionuevo-Rosas L., Albero G., Aldea M., Serrano B., Valencia S., Bretons M., Mena M., Cosano R.,

Munoz J., Bosch F.X., de Sanjose S., Castellsague X. (ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre)) / Human Papillomavirus and Related Diseases in Kazakhstan. Summary Report 2015-12-23.

2 Munoz N., Bosch F.X., de Sanjose S., Herrero R., Castellsague X., Shah K.V., Snijders P.J., Meijer C.J. (International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group) / Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer // N Engl J Med. – 2003. – Vol. 348, No. 6. – P. 518-527

3 Schiffman M., Clifford G., Buonaguro F.M. / Classification of weakly carcinogenic human papillomavirus types: addressing the limits of epidemiology at the borderline // Infect. Agent Cancer. – 2009. – Vol. 4, No. 8. doi:10.1186/1750-9378-4-8.

4 Bernard H.U., Burk R.D., Chen Z., van Doorslaer K., zur Hausen H., de Villiers E.M. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments // Virology. – 2010. – Vol. 401. – P. 70-79

5 IARC, 2012 / Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 100 B: A Review of Human Carcinogens: Biological Agents. – Lyon: International Agency for Research on Cancer.

6 Bzhalava D., Guan P., Franceschi S., Dillner J., Clifford G. A systematic review of the prevalence of mucosal and cutaneous human papillomavirus types // Virology. – 2013. – Vol. 445. – P. 224-231

7 Haleb G., Alemany L., Lloveras B., Schmitt M., Alejo M., Bosch F.X., Tous S., Klaustermeier J.E., Guimera N., Grabe N., Lahrmann B., Gissmann L., Quint W., de Sanjose S., Pawlita M. (Retrospective International Survey and HPV Time Trends Study Group) / Pathogenic role of the eight probably/possibly carcinogenic HPV types 26, 53, 66, 67, 68, 70, 73 and 82 in cervical cancer // J Pathol. – 2014. – Vol. 234, No. 4. – P. 441-451

8 Fonseca-Moutinho J.A. Smoking and Cervical Cancer // Obstet Gynecol. – 2011. – Vol. 84. – P. 76-84. doi:10.5402/2011/847684

9 Castellsague X., Munoz N. / Chapter 3: cofactors in human papillomavirus carcinogenesis: role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking // Journal of the National Cancer Institute. – 2003. – Vol. 31. – P. 20-28

10 Syrjanen K., Shabalova I., Petrovichev N. et al. Smoking is an independent risk factor for oncogenic human papillomavirus (HPV) infections but not for high-grade CIN // European Journal of Epidemiology. – 2007. – Vol. 22, No. 10. – P. 723-735

11 Rogovskaya S. et al. Human Papillomavirus Prevalence and Type-Distribution, Cervical Cancer Screening Practices and Current Status of Vaccination in Russian Federation, the Western Countries of the former Soviet Union, Caucasus Region and Central Asia // Vaccine. – 2013. – Vol. 06.043

12 Ранняя диагностика рака шейки матки на уровне первичной медико-санитарной помощи. Цитологический скрининг. Методические рекомендации. - Под редакцией д.м.н. Нургазиева К.Ш. - Алматы, 2012

13 Flores Y.N., Bishai D.M., Lorincz A., Shah K.V. et al. HPV testing for cervical cancer screening appears more cost-effective than Papanicolaou cytology in Mexico // Cancer Causes & Control. – 2011. – Vol. 22, No. 2. – P. 261-272

14 IARC Screening Group/Fact-sheets/Cervix cancer/10 Key Findings and Recommendations for Effective Cervical Cancer Screening and Treatment Programs. <http://screening.iarc.fr/fact-sheets.php>.

15 WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. 2013. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94830/1/9789241548694>

16 Cuzick J., Arbyn M., Sankaranarayanan R. et al. Overview of Human Papillomavirus-Based and Other Novel Options for Cervical Cancer Screening in Developed and Developing Countries // *Vaccine*. – 2008. - Vol. 26. - P. 29-41

17 STROBE Statement - Checklist of items that should be included in reports of observational studies. <http://www.strobe-statement.org>

18 WHO / Informed Consent Form. <http://www.who>

19 Сайт Комитета по статистике Министерства национальной экономики РК. Данные по уровню прожиточного минимума за IV квартал 2014 г.: www.stat.gov.kz

20 En-Qi Wu, Bin Liu, Jian-Feng Cui, Wen Chen. et al. Prevalence of type-specific human papillomavirus and pap results in Chinese women: a multi-center, population-based cross-sectional study // *Cancer Causes Control*. – 2013. - Vol. 24. - P. 795-803

21 Zhao F.H., Zhu F.C., Chen W., Li J., Hu Y.M. et al. Baseline prevalence and type distribution of human papillomavirus in healthy Chinese women aged 18-25 years enrolled in a clinical trial // *Int J of Cancer*. – 2014. - Vol. 135, No. 11. - P. 2604-2611

22 Абдыхакимов А.Н., Кошкина Т.А., Султанов Д.Т. и др. Первый опыт скрининга рака шейки матки с определением вируса папилломы человека в центрально-азиатском регионе // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина / РАМН*. – 2010. – Т. 21, №3

23 Андосова А.А., Конторщикова К.Н., Качалина О.В., Куделькина С.Ю. Выявление онкогенных типов вируса папилломы человека у женщин с патологией шейки матки. Сборник тезисов VII Международного Конгресса по репродуктивной медицине. – М., 2013. – 26 с.

24 Bekmukhambetov Y.Z., Balmagambetova S.K., Jarkenov T.A., Nurtayeva S.M., Mukashev T.Z., Koyshybaev A.K. / Distribution of High Risk Human Papillomavirus Types in Western Kazakhstan - Retrospective Analysis of PCR Data // *Asian Pac J Cancer Prev*. – 2016. - Vol. 17, No. 5. – P. 2667-2672

25 Yousefzadeh A., Mostafavizadeh S.M., Jarollahi A., Raeisi M., Garshasbi M. / Human Papillomavirus (HPV) Prevalence and Types among Women Attending Regular Gynecological Visit in Tehran, Iran // *Clinical Laboratory*. – 2014. - Vol. 60, No. 2. – P. 267-273

26 Guido M., Tinelli A., De Donno A., Bruno A.R. et al. / Prevalence and Distribution of Human Papillomavirus Genotype in South Eastern Italy, in the Period 2006-2011: Implications for Intervention // *Current Pharm design*. – 2013. - Vol. 19. - P. 1498-1507

27 Wang Y.Y., Li Li, Wei S., Peng Ji, Yuan S.X. Human Papillomavirus (HPV) Infection in Women Participating in Cervical Cancer Screening from 2006 to 2010 in Shenzhen City, South China // *Asian Pac J Cancer Prev*. – 2013. - Vol. 14, No. 12. - P. 7483-7487

28 Yang L., Yang H., Wu K., Shi X., Ma S. Prevalence of HPV and Variation of HPV 16/HPV 18 E6/E7 Genes in Cervical Cancer in Women in South West China // *J of Med Virol*. – 2014. - Vol. 86, no. 11. - P. 1926-1936

29 Osborne S.L., Tabrizi S.N., Brotherton J.M. Assessing genital human papillomavirus genoprevalence in young Australian women following the introduction of a national vaccination program // *Vaccine*. – 2015. - Vol. 1, suppl 33, no. 1. - P. 201-208

30 Mesher D., Soldan K., Howell-Jones R., Panwar K., Manyenga P. Reduction in HPV 16/18 prevalence in sexually active young women following the introduction of HPV immunisation in England // *Vaccine*. – 2013. - Vol. 32, no. 1. - P. 26-32

31 Al-Shabanah O.A., Hafez M.M., Hassan Z.K., Sayed-Ahmed M.M., Abozeed W.N. et al. Human papillomavirus genotyping and integration in ovarian cancer Saudi patients // *Virology Journal*. – 2013. - Vol. 10, no. 343

32 de Sanjose S., Diaz M., Castellsague X., Clifford G., Bruni L., Munoz N., Bosch F.X. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis // *Lancet Infect Dis*. – 2007. - Vol. 7, no. 7. - P. 453-459

REFERENCES

1 Brum L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Aldea M, Serrano B, Valencia S, Bretons M, Mena M, Cosano R, Munoz J, Bosch FX, de Sanjose S, Castellsague X. (ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre)) / Human Papillomavirus and Related Diseases in Kazakhstan. Summary Report 2015-12-23

2 Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ. (International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group) / Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003;348(6):518-27

3 Schiffman M, Clifford G, Buonaguro FM. Classification of weakly carcinogenic human papillomavirus types: addressing the limits of epidemiology at the borderline. *Infect. Agent Cancer*. 2009;4(8). doi:10.1186/1750-9378-4-8.

4 Bernard HU, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, zur Hausen H, de Villiers EM. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*. 2010;401:70-9

5 IARC, 2012 / Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 100 B: A Review of Human Carcinogens: Biological Agents. Lyon: International Agency for Research on Cancer

6 Bzhalava D, Guan P, Franceschi S, Dillner J, Clifford G. A systematic review of the prevalence of mucosal and cutaneous human papillomavirus types. *Virology*. 2013;445:224-31

7 Halc G, Alemany L, Lloveras B, Schmitt M, Alejo M, Bosch FX, Tous S, Klaustermeier JE, Guimera N, Grabe N, Lahrmann B, Gissmann L, Quint W, de Sanjose S, Pawlita M. Retrospective International Survey and HPV Time Trends Study Group. Pathogenic role of the eight probably/possibly carcinogenic HPV types 26, 53, 66, 67, 68, 70, 73 and 82 in cervical cancer. *J Pathol*. 2014;234(4):441-51

- 8 Fonseca-Moutinho JA. Smoking and Cervical Cancer. *Obstet Gynecol.* 2011;84:76-84. doi:10.5402/2011/847684
- 9 Castellsague X, Munoz N. Chapter 3: cofactors in human papillomavirus carcinogenesis: role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *Journal of the National Cancer Institute.* 2003;31:20-8
- 10 Syrjanen K, Shabalova I, Petrovichev N, et al. Smoking is an independent risk factor for oncogenic human papillomavirus (HPV) infections but not for high-grade CIN. *European Journal of Epidemiology.* 2007;22(10):723-5
- 11 Rogovskaya S, et al. Human Papillomavirus Prevalence and Type-Distribution, Cervical Cancer Screening Practices and Current Status of Vaccination in Russian Federation, the Western Countries of the former Soviet Union, Caucasus Region and Central Asia. *Vaccine.* 2013;06.043
- 12 Rannyaya diagnostika raka sheyki matki na urovne pervichnoy mediko-sanitarnoy pomoshchi. Tsitologicheskii skrining. Metodicheskiye rekomendatsii. Pod redaksiyey d.m.n. Nurgaziyeva K.SH. [Early diagnosis of cervical cancer at the level of primary health care. Cytological screening. Guidelines. Edited by Doctor of Medical Sciences. med. Nurgaziyeva K.Sh.]. Almaty; 2012
- 13 Flores YN, Bishai DM, Lorincz A, Shah KV, et al. HPV testing for cervical cancer screening appears more cost-effective than Papanicolaou cytology in Mexico. *Cancer Causes & Control.* 2011;22(2):261-72
- 14 IARC Screening Group/Fact-sheets/Cervix cancer/10 Key Findings and Recommendations for Effective Cervical Cancer Screening and Treatment Programs. Available from: <http://screening.iarc.fr/fact-sheets.php>.
- 15 WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. 2013. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94830/1/9789241548694>
- 16 Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, et al. Overview of Human Papillomavirus- Based and Other Novel Options for Cervical Cancer Screening in Developed and Developing Countries. *Vaccine.* 2008;26:29-41
- 17 STROBE Statement - Checklist of items that should be included in reports of observational studies. Available from: <http://www.strobe-statement.org>
- 18 WHO / Informed Consent Form. Available from: <http://www.who>
- 19 Sayt Komiteta po statistike Ministerstva natsionalnoy ekonomiki RK. Dannyye po urovnyu prozhitochnogo minimuma za IV kvartal 2014 g. [Website of the Committee on Statistics of the Ministry of National Economy of the Republic of Kazakhstan. Data on the subsistence level for the fourth quarter of 2014]. Available from: www.stat.gov.kz
- 20 En-Qi Wu, Bin Liu, Jian-Feng Cui, Wen Chen. et al. Prevalence of type-specific human papillomavirus and pap results in Chinese women: a multi-center, population-based cross-sectional study. *Cancer Causes Control.* 2013;24:795-803
- 21 Zhao FH, Zhu FC, Chen W, Li J, Hu YM, et al. Baseline prevalence and type distribution of human papillomavirus in healthy Chinese women aged 18-25 years enrolled in a clinical trial. *Int J of Cancer.* 2014;135(11):2604-11
- 22 Abdikhakimov AN, Koshkina TA, Sultanov DT, et al. The first experience of screening for cervical cancer with the definition of human papillomavirus in the Central Asian region. *Vestnik RONTSim. N. N. Blokhina / RAMN = Bulletin of RCRC. NN Blokhin / RAMS.* 2010;21(3) (In Russ.)
- 23 Andosova AA, Kontorschikova KN, Kachalina OV, Kudelkina SYu. *Vyyavleniye onkogennykh tipov virusa papillomy cheloveka u zhenshchin s patologiyei sheyki matki. Sbornik tezisov VII Mezhdunarodnogo Kongressa po reproduktivnoy meditsine* [Detection of oncogenic types of human papillomavirus in women with cervical pathology. Proceedings of the VII International Congress on Reproductive Medicine]. Moscow; 2013. P. 26
- 24 Bekmukhambetov YZ, Balmagambetova SK, Jarkenov TA, Nurtayeva SM, Mukashev TZ, Koyshybaev AK. Distribution of High Risk Human Papillomavirus Types in Western Kazakhstan - Retrospective Analysis of PCR Data. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17(50):2667-72
- 25 Yousefzadeh A, Mostafavizadeh SM, Jarollahi A, Raeisi M, Garshasbi M. Human Papillomavirus (HPV) Prevalence and Types among Women Attending Regular Gynecological Visit in Tehran, Iran. *Clinical Laboratory.* 2014;60(2):267-73
- 26 Guido M, Tinelli A, De Donno A, Bruno AR, et al. Prevalence and Distribution of Human Papillomavirus Genotype in South Eastern Italy, in the Period 2006-2011: Implications for Intervention. *Current Pharm design.* 2013;19:1498-507
- 27 Wang YY, Li Li, Wei S, Peng Ji, Yuan S.X. Human Papillomavirus (HPV) Infection in Women Participating in Cervical Cancer Screening from 2006 to 2010 in Shenzhen City, South China. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(12):7483-7
- 28 Yang L, Yang H, Wu K, Shi X, Ma S. Prevalence of HPV and Variation of HPV 16/HPV 18 E6/E7 Genes in Cervical Cancer in Women in South West China. *J of Med Virol.* 2014;86(11):1926-36
- 29 Osborne SL, Tabrizi SN, Brotherton JM. Assessing genital human papillomavirus genoprevalence in young Australian women following the introduction of a national vaccination program. *Vaccine.* 2015;1(33):1:201-8
- 30 Mesher D, Soldan K, Howell-Jones R, Panwar K, Manyenga P. Reduction in HPV 16/18 prevalence in sexually active young women following the introduction of HPV immunisation in England. *Vaccine.* 2013;32(1):26-32
- 31 Al-Shabanah OA, Hafez MM, Hassan ZK, Sayed-Ahmed MM, Abozeed WN, et al. Human papillomavirus genotyping and integration in ovarian cancer Saudi patients. *Virology Journal.* 2013;10(343)
- 32 de Sanjose S, Diaz M, Castellsague X, Clifford G, Bruni L, Munoz N, Bosch FX. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(7):453-9

Т Ы Ж Ы Р Ы М

Е.Ж. БЕКМУХАМБЕТОВ¹, С.К. БАЛМАГАМБЕТОВА¹,
 А.К. ҚОЙШЫБАЕВ¹, О.Н. ОРАЗАЕВ¹, Г.Г. ЕРІМБЕТОВА¹,
 Б.К. ҚАРЫМСАҚОВА¹, С.Н. РЫЖКОВА¹, О.В. ЗАВАЛЕННАЯ¹,
 С.К. САХАНОВА¹, Ж.Ж. ОРАЗАЕВА¹, С.Е. КОКТОВА²,

К.К. САРҚҰЛОВА³, Л.М. ЯКУПОВА⁴, К.А. ТӘУЕКЕЛОВА⁵

¹Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан мемлекеттік медицина университеті, Ақтөбе қ., Қазақстан,

²Ақтөбе облыстық перинатальды орталығының кеңес-диагностикалық бөлімшесі,

³Ақтөбе облыстық патанатомиялық бюросының цитологиялық лабораториясы,

⁴Батыс Қазақстан облыстық онкологиялық диспансердің цитологиялық лабораториясы, Орал қ.,

⁵№ 6 Мемлекеттік емхана, Орал қ.

БАТЫС ҚАЗАҚСТАНДАҒЫ ОРАЛ КАЛАСЫ ӘЙЕЛДЕРІНІҢ АДАМ ПАПИЛЛОМАСЫ ВИРУСЫМЕН ИНФИЦИРЛЕНУІ МЕН ЖАТЫР МОЙНЫ ОБЫРЫНА ҚАРСЫ ВАКЦИНАЦИЯ ТУРАЛЫ ХАБАРДАРЛЫҒЫ

2015 жылғы халықаралық ICO HPV сарапшылар тобының мәліметтері бойынша, жатыр мойны обырының (ЖМО) таралуы Қазақстанда қатерлі әйел жыныс аурулары санында екінші орынға жетіп, 15-44 жас тобында бірінші орынды жеңіп алды. АПВ ДНК бар 15-28% әйелдерде 2 жылдың аралығында цервикальды дисплазия дамып келеді деген жағдай папилломавирусты инфекция ерекшеліктеріне арналған зерттеулердің өзектілігін анықтайды.

Зерттеудің мақсаты. Оралда әйелдерде ЖМО қоздыру факторы түрінде АПВ түрлерінің таралуын зерттеу және негізгі қауіпті факторлардың жиынтығын талдау.

Материал және әдістері. Ғылыми жұмыс сауалнама және көлденең зерттеу комбинациясы түрінде істелген. Әйелдерге цервикальды жағы алынып Квант-21 (Ресей) тест-жүйелері және ДТ-прайм амплификаторы пайдалануымен АПВ ПТР жасалды.

Нәтижелері және талқылауы. АПВ жалпы таралуы 29,5%-ға дейін анықталды (24,0-35,0, CI 95%), ал осындай көрсеткіш өте жоғары ретінде сипатталады. Мемлекеттік скринингтік бағдарламаларға тек 48,1% барлық сауалнама сұрақтарына жауап берген әйелдер үнемі қатысады екен, сонда ЖМО қарсы вакцинация туралы хабардарлығы 30,3% көрсетеді, ал 33,7% ЖМО алдын алудың бастапқы шаралары туралы ештеңе білмейді.

Қорытынды. АПВ таралуы бойынша одан әрі ғылыми материал жинау және алынатын мәліметтердің тереңдетілген талдауын жалғастыру қажет; халық арасында жатыр мойны обырын бастапқы және қайталама алдын алу шараларға қатысты ағарту жұмысын елеулі деңгейде және масс-медиа қатысуымен стандартты емес әдістер түрінде жүргізу қажеттілігі анық көрінеді.

Негізгі сөздер: адам папиллома вирусы, қауіпті факторлар, жатыр мойнының обыры, Батыс Қазақстан.

SUMMARY

Ye.Zh. BEKMUKHAMBETOV¹, S.K. BALMAGAMBETOVA¹, A.K. KOYSHYBAEV¹, O.N. URAZAEV¹, G.G. YERIMBETOVA¹, B.K. KARIMSAKOVA¹, S.N. RYZHKOVA¹, O.V. ZAVALENNAYA¹, S.K. SAKHANOVA¹, Zh.Zh. URAZAEVA¹, S.E. KOKTOVA², K.K. SARKULOVA³, L.M. YAKUPOVA⁴, K.A. TAEUEKELOVA⁵

¹West Kazakhstan n.a. M. Ospanov State Medical University, Aktobe c., Kazakhstan,

²Consultative and diagnostic department of the Aktobe Tertiary Care center,

³Cytological laboratory of the Aktobe regional pathomorphological bureau,

⁴Cytological laboratory of the West Kazakhstan regional oncological dispensary, Uralsk c.,

⁵State outpatient clinic №6, Uralsk c.

HUMAN PAPILLOMAVIRUS PREVALENCE AND CERVICAL CANCER VACCINATION AWARENESS IN WOMEN OF URALSK OF THE WEST KAZAKHSTAN REGION

Cervical cancer in Kazakhstan became the second most common malignant disease of the female genital area and reached the top in the age group 15-44, according to the information of the international ICO HPV Expert group dated December 23, 2015. The fact that cervical dysplasia might be developed in 15-28% of women with the presence of HPV DNA within 2 years, determines the relevance of studies on the human papillomavirus infection.

The aim of the research was the study of prevalence of the HPV various types as a causative factor and analysis of the set of the major risk factors for cervical cancer development in the Uralsk site.

Material and methods. The design of the study constituted a combination of survey and cross-sectional research. Smears were taken for PCR HPV, with further using of Kvant-21 test systems (Russia) and DT-prime detector.

Results and discussion. Total prevalence of the HPV reached 29.5% (24.0-35.0, CI 95%) and was referred to very high. It was found out that only 48.1% of respondents constantly participated in the state screening programs; awareness of vaccination against cervical cancer was demonstrated by 30.3%, while 33.7% knew nothing about the measures of primary prevention of cervical cancer.

Conclusion. Further data collection on the HPV prevalence with in-depth analysis of the findings is needed; unusual methods of educational work among the population with regard to measures of primary and secondary prevention of cervical cancer with involving social networks and mass media appears to be necessary.

Key words: human papillomavirus, risk factors, cervical cancer, West Kazakhstan.

Для ссылки: Бекмухамбетов Е.Ж., Балмагамбетова С.К., Койшыбаева А.К., Уразаев О.Н., Еримбетова Г.Г., Каримсакова Б.К., Рыжкова С.Н., Заваленная О.В., Саханова С.К., Уразаева Ж.Ж., Коктова С.Е., Саркулова К.К., Якупова Л.М., Тауекелова К.А. Инфицированность вирусом папилломы человека и осведомленность о вакцинации против рака шейки матки у женщин г. Уральска Западно-Казахстанской области // *Medicine (Almaty)*. – 2017. – No 6 (180). – P. 27-36

Статья поступила в редакцию 21.04.2017 г.

Статья принята в печать 12.06.2017 г.