

УДК 618.14.006-6:615.371

Е.Ж. БЕКМУХАМБЕТОВ, С.К. БАЛМАГАМБЕТОВА, А.К. КОЙШЫБАЕВ, О.Н. УРАЗАЕВ, Г.Г. ЕРИМБЕТОВА, О.В. ЗАВАЛЕННАЯ, Ж.Ж. УРАЗАЕВА*Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. М. Оспанова, г. Актобе, Республика Казахстан*

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА СРЕДИ ЗАБОЛЕВШИХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ В ЗАПАДНОМ КАЗАХСТАНЕ И ИХ СОЦИАЛЬНЫЙ ПРОФИЛЬ

*Бекмухамбетов Е.Ж.*

Аналитические данные казахстанских ученых говорят о прогрессирующем росте заболеваемости раком шейки матки (РШМ), несмотря на наличие в стране действующей с 2008 г. Государственной скрининговой программы по раннему выявлению рака шейки матки.

Цель исследования. Выявление распространенности различных типов вируса папилломы человека и составление социального профиля заболевших РШМ в Западном Казахстане.

Материал и методы. Дизайн работы представляет собой комбинацию опроса и поперечного исследования. Осуществлялся забор мазка для ПЦР ВПЧ на тест-системах Квант-21 (Россия). Выполнялось типирование ВПЧ с определением вирусной нагрузки, выявлялись наиболее значимые факторы риска по анализу таблиц сопряженности по χ^2 Пирсона и теста Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение. Установлено, что удельный вес ВПЧ 16 составляет 7/10 (71,9%) от общего количества выявленных типов в группе заболевших РШМ. Выявлена достоверная связь между стадийностью процесса и показателями вирусной нагрузки ($p=0,043$, CI 95%, $n=64$). Составлен социальный портрет заболевших в Западном регионе: женщины преимущественно в возрасте 50-60+ лет, инфицированные ВПЧ, преимущественно типом 16, малообразованные, неработающие, в большинстве малообеспеченные, не участвующие в скрининговых программах и не осведомленные о мерах профилактики РШМ (вакцинации).

Выводы. ВПЧ-носительство вакцинозависимого типа 16 является одним из важнейших факторов риска реализации рака шейки матки в регионе. Необходим пересмотр комплекса профилактических мероприятий по раку шейки матки: переход на ВПЧ-ориентированный скрининг и возобновление вакцинационной программы среди девочек-подростков.

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

Несмотря на наличие в стране действующей с 2008 г. государственной скрининговой программы по раннему выявлению рака шейки матки, ситуация с заболеваемостью и предотвращением новых случаев РШМ в стране практически не меняется и даже становится более напряженной. Аналитические данные казахстанских ученых демонстрируют рост заболеваемости раком шейки матки (РШМ) с 14,5 на 100000 женского населения в 2004 году до 20,2 в 2014 году. «Анализ возрастных показателей выявил, что пик заболеваемости за последние 6 лет сместился к более молодому возрасту, а общее увеличение заболеваемости произошло за счет женщин в возрасте от 35 до 55 лет» [1].

Известно, что причинным фактором развития рака шейки матки является инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ) из группы высококанцерогенного риска (ВКР). В связи с накоплением научных данных о степени вклада различных типов ВПЧ в развитие РШМ, исследователи выяснили, что вирус папилломы человека склонен к постоянной эволюции канцерогенных свойств [2, 3]. В качестве подтверждения растущего числа свидетельств постоянной эволюции ВПЧ недавно Hales et al. предоставили четкие молекулярно-биологические доказательства однозначно высокой канцерогенности типов, в настоящее время клас-

сифицирующихся как вероятно/возможно канцерогенные [4]. Была доказана способность так называемых «слабых», «возможно» и «вероятно» канцерогенных типов, таких как 26, 53, 66, 67, 68, 70, 73 и 82, вызвать прогрессию CIN до стадии инвазивного рака в виде моноинфекции, хотя до 2005-2009 гг. считалось, что это прерогатива только типов из группы высокого канцерогенного риска.

По данным пилотного проекта ЗКГМУ имени М. Оспанова от 2014 г., prevalence ВПЧ из группы высококанцерогенных типов (ВКР), в Западном регионе Казахстана составил 26,0%, и лидирующим генотипом являлся 16 (10,7%) [5]. Исследователи КазНИИОиР, занимавшиеся проблемой, также выявили высокую распространенность ВПЧ у казахстанских женщин на материале N 2408 – 28,3%, причем 25,1% были отнесены к группе высокого риска (ВКР ВПЧ) [6].

Установлено, что не только генотип, но и вирусная нагрузка ДНК ВПЧ могут отражать тяжесть и прогноз течения папилломавирусной инфекции [7]. Во многих работах указывалось, что высокая вирусная нагрузка ВПЧ является типозависимым маркером риска инвазивной карциномы, причем до настоящего времени нет убедительных доказательств, что меньшая вирусная нагрузка неизбежно исключает прогрессирующее заболевание [8]. Профилактические

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 M. Ospanov West Kazakhstan State Medical University, Head of STP, Aktoбе c. Ph.: + 7 (713) 256 34 25, e-mail: zkgmu@yandex.kz

мероприятия для снижения заболеваемости РШМ делятся на 2 этапа: первичная профилактика – вакцинация и вторичная – скрининг. Согласно оценкам специалистов, изложенным в пресс-релизе Центра по контролю за заболеваемостью (CDC), в США за 7 лет внедрения вакцинации против рака шейки матки у девочек-подростков (2006-2013) произошло впечатляющее снижение преваленсы вакцинных типов ВПЧ на 56% в группе 14-19 лет [9]. Установлено, что скрининг с ВПЧ-тестированием может уменьшить на 60-70% количество случаев инвазивного рака шейки матки по сравнению со скринингом, основанным на применении Пап-тестов [10, 11]. Отсутствие доступной вакцинационной программы или качественного современного скрининга является очень серьезным фактором риска развития РШМ.

Целью настоящей работы явилось выявление распространенности различных типов ВПЧ и составление социального профиля заболевших РШМ в Западном Казахстане.

Исследование было призвано решить следующие задачи:

- выявить наиболее распространенные генотипы ВПЧ с определением вирусной нагрузки в различных возрастных группах заболевших раком шейки матки;
- системно проанализировать совокупность клинико-лабораторных и социодемографических данных для идентификации аутентичных для региона факторов риска РШМ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование предпринято в рамках проводимого университетского НТП «Эпидемиологический анализ вируса папилломы человека в контексте ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки в регионе Западного Казахстана – социальные, клинические и генетические аспекты» (грант 2230/ГФ4, № государственной регистрации 0115РК01224, Договор с КН МОН РК №179 от 12.02.2015, №103 от 25.04.2016, №209 от 03.03.2017).

Дизайн и Протокол исследования были одобрены Биоэтической комиссией университета (Протокол №3 от 09.10.2014). Работа проводилась в соответствии с Контрольным списком обязательных пунктов для наблюдательных исследований STROBE [12]. Бланк информированного согласия был разработан в соответствии с рекомендациями ВОЗ [13], и все участницы, подписавшие форму, были всесторонне проинформированы относительно целей данного анализа.

Описание методики исследования «случай РШМ-контроль»

Для исследования «случай-контроль» отбирались все согласные на участие женщины с впервые установленным диагнозом «рак шейки матки», составившие группу заболевших (случай РШМ). Рандомизация не проводилась. Критерии включения: любой возраст; любая стадия процесса; гистологическая верификация диагноза. Критерии исключения: не резиденты Западного региона РК; наличие предварительного лечебного вмешательства – лучевая терапия, начало химиотерапии, оперативное лечение. Контрольную группу составили инфицированные ВПЧ, но клинически здоровые женщины из общей популяции того же возраста.

Дизайн исследования предполагал проведение опроса для выявления роли основных факторов риска РШМ и забор

материала на ПЦР-типирование ВПЧ. Качественное выявление и количественное определение вируса папилломы человека методом ПЦР производились на тест-системах HPV Квант-21 (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия) с использованием приборного обеспечения: детектирующего амплификатора ДТ-прайм4-М1, серийный номер А5Д409 ООО «НПО ДНК-Технология», версия программного обеспечения V 7.6. Продукция компании «ДНК-технология» сертифицирована (ISO 13485:2012), зарегистрирована 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-ПЛИОС 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 103 ГЭ ВПЧ, приходящихся на 100000 клеток человека, расценивалась как «малая», от 103 до 105 ГЭ расценивалась как «средняя», а 105 ГЭ и выше – как «высокая».

Для изучения роли потенциальных факторов риска реализации РШМ был использован опросник из 14 пунктов, условно разбитый на 2 блока: социо-демографические и поведенческие параметры изучаемой популяции. Согласно общепринятым стандартам валидации была проведена оценка опросника как инструмента с помощью расчета альфы Кронбаха [14]. Текст опросника, спроектированного по полужакрытому типу, приведен в таблице 2 в главе «Результаты и обсуждение». Данные для семантического дифференциала по пункту доходов были взяты с сайта Комитета по Статистике Министерства национальной экономики РК за IV квартал 2014 (данные по уровню жизни). Величина прожиточного минимума, определяющего черту бедности, равнялась 18546-18774 тенге [15]. Для достижения конфиденциальности опрос велся по желанию анонимно (обозначался лишь кодовый номер), к тому же из помещения временно удалялся местный персонал.

Расчет выборки (N) для исследования «случай РШМ-контроль».

При расчете объема выборки за исходные данные были взяты количество взрослого (18+) женского населения республики и уровень заболеваемости РШМ в Казахстане, равный 4,8% (данные Комитета по статистике РК [16, 17]). Расчет объема выборки производился по формуле:

$$N = \frac{p \times q \times Z_{\alpha}^2 \times N}{\Delta^2 \times N + p \times q \times Z_{\alpha}^2}, \quad (1)$$

где

$Z_{\alpha} = 1,96$ – критические значения нормального стандартного распределения для заданного $\alpha = 0,05$;

N – численность женского населения республики (6700000);

$p = 0,048$ – распространенность рака шейки матки;

$q = 1 - p = 0,952$;

$\Delta = 0,05$ – ошибка выборки.

Согласно расчетам объем выборки должен составлять 64-67 человек в каждой группе (случай-контроль).

На этапе выяснения типа необходимых для анализа статистических тестов – параметрических или непараметрических – выполнена проверка нормальности распределения признаков в исследуемых выборках. Операционные тесты в данной работе применяются, в основном, непараметрические. Используемые в работе методы статистического анализа с показаниями для их применения и программное обеспечение сведены в таблицу 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего в рамках исследования «случай РШМ-контроль» обследовано 64 женщины с впервые выявленным РШМ: 7 – из Мангыстау; 3 – из Атырау; 8 – из Уральска и 46 – из региона Актобе.

Средний возраст обследованных составил $49,0 \pm 12,4$ года (45,9-52,1, CI 95%), М 47,5 (28-80; по 25/75 квартили 40,0 – 58,5).

Средний возраст начала половой жизни – $20,3 \pm 2,3$ года (19,4 – 20,8, CI 95%), М 20,0 (15,0-27,0; по 25/75 квартили 19,0 – 21,0).

Средняя продолжительность половой жизни – $26,5 \pm 10,8$ года (23,3 – 29,7; CI 95%), М 22,0 (7,0 – 59,0).

Среднее количество сексуальных партнеров в течение жизни – $3,0 \pm 3,4$ г. (2,1 – 3,9; CI 95%), М 1,0 (1,0 – 15,0).

Среднее количество беременностей – $4,5 \pm 3,3$ (0–14, CI 95%), М 4,0 (2,0-6,0 по 25/75 квартили). Сводные данные социальных параметров (потенциальных факторов риска) обследованного женского населения представлены в таблице 2.

Таблица 1 – Используемые в исследовании методы статистического анализа

Показания к применению статистических методов	Статистические тесты / методы	Программы
Анализ качественных переменных для выявления распределения признаков в основной и контрольной группах (инфицированные ВПЧ, но клинически здоровые / заболевшие РШМ) и выявления связей	Анализ таблиц сопряженности по χ^2 Пирсона	Statistica.10 (Dell software, USA)
Анализ ранжируемых количественных переменных в независимых выборках (количество беременностей, количество сексуальных партнеров и т.д.) для выявления различий между выборками	Тест Манна-Уитни	Statistica.10 (Dell software, USA)

Таблица 2 – Социальный профиль обследованных (группа РШМ)

Социальные показатели обследованного населения	Детализация вариантов ответов	%	Примечания
1	2	3	4
Возрастные категории	18-29 лет	1,5%	
	30-39 лет	21,9%	
	40-49 лет	34,4%	
	50-60+	42,2%	
Этничность	Азиатская	79,7%	Отнесены казашки и представительницы тюркоязычных народов
	Европейская	20,3%	Отнесены представительницы славянских диаспор, немки
	Другая (преимущественно кавказская)	-	Отнесены представительницы кавказских национальностей (азербайджанки)
Уровень образования	Среднее	65,6%	
	Среднее специальное	17,2%	
	Высшее	17,2%	
Занятость	Не работающие, домохозяйки	48,4%	Отнесены санитарки, продавцы, киоскеры, техники и пр.
	Занятые низкоквалифицированным трудом	26,5%	
	Представители рядового звена	9,4%	

Продолжение таблицы 2

Социальные показатели обследованного населения	Детализация вариантов ответов	%	Примечания
1	2	3	4
	Занятые высококвалифицированным трудом	15,6%	Врачи, юристы, преподаватели, госслужащие, управленцы и пр.
Подушевой доход в месяц (income per capita)	От менее 18,5 тыс. в месяц до 36 тыс. тенге на душу	17,2%	Живущие за чертой бедности (доход ниже прожиточного минимума) + имеющие доход, едва превышающий прожиточный минимум (относительно бедные)
	От 36 до 90 тыс. на душу	32,8%	Относительно благополучная категория
	От 90 до 180 и + тыс. на душу	3,1%	Категория обеспеченных и состоятельных
Общее количество беременностей	Не было	3,1%	Имеются в виду роды, аборт, внематочные беременности
	От 1 до 3 беременностей	25,0%	
	Свыше 3 беременностей	71,9%	
Наследственный фактор: наличие или отсутствие близких родственников с РШМ	Есть (или были) заболевшие родственники	9,4%	
	Нет (не было) близких с РШМ	90,6%	
Возраст начала половой жизни			Указан средний возраст обследованных 20,3±2,3 года (19,4 – 20,8; CI 95%)
Стаж сексуальной жизни	От 0 до 10 лет	3,1%	Независимо от стажа в браке
	От 11 до 20 лет	31,3%	
	Свыше 20 лет	65,6%	
Количество сексуальных партнеров в течение жизни	1 партнер	60,9%	Независимо от продолжительности отношений
	До 5 партнеров	28,1%	
	От 6 партнеров и выше	10,8%	
Применение методов контрацепции на момент опроса	Не применяет	89,0%	Учитывалась только возрастная категория ≤49 лет
	КОК (противозачаточные таблетки)	0%	
	ВМС (внутриматочная спираль)	4,7%	
	Презервативы	6,3%	
	Другое (стерилизация, календарный метод, coitus interruptus)	0%	
Отношение к курению	Курят	9,4%	Независимо от стажа курения
	Не курят	90,6%	
Посещаемость государственной поликлиники по месту жительства	Посещает постоянно	31,3%	
	Посещает иногда, нерегулярно	39,0%	
	Не посещает, только частные медучреждения	29,7%	
Участие в государственных скрининговых программах	Участвует, на вызов из поликлиники реагирует	39,0%	Возрастная категория до 30 лет не учитывалась, как не подлежащая скринингу
	Частично участвует (не все скрининги, не всегда)	15,6%	
	Вообще не участвует (вызов из поликлиники игнорирует или не состоит в РПН, или обследуется в частном порядке)	45,3%	

Продолжение таблицы 2

Социальные показатели обследованного населения	Детализация вариантов ответов	%	Примечания
1	2	3	4
Осведомленность о вакцинации против РШМ	Ничего не знает о вакцинации	60,9%	
	Слышала о вакцинации, но не знает как относиться	25,0%	
	Хотела бы пройти вакцинацию от рака шейки матки (приветствует)	10,9%	
	Настроена против вакцинации (считает ненужной и опасной)	3,1%	

Распределение типов ВПЧ в группе заболевших РШМ, %

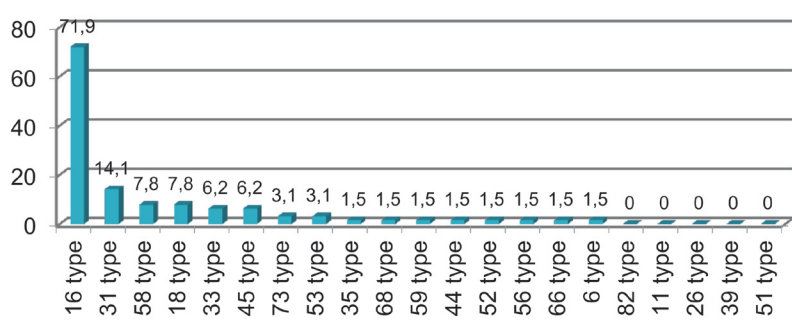


Рисунок 1 – Дистрибуция типов ВПЧ в группе заболевших РШМ

Инфицирование одним типом вируса выявлено у 68,2%; 2-мя типами – 15,9%; 3-мя – 9,1%; 4-мя – 2,3%.

Топ-5 составили следующие типы – 16, 31, 58, 18, 33. Удельный вес типа 16 составляет 7/10 от общего количества выявленных типов.

Особого интереса заслуживают 3 случая выявления РШМ различных стадий, вызванных типами из группы 2b (IARC) – возможно/вероятно канцерогенными, в качестве моноинфекции [18]. У женщины 60 лет из Уральского региона выявлен тип 53, стадия процесса – TIS, вирусная нагрузка $6,0 \text{ ГЭ} \cdot 10^3/\text{образец}$; у женщины 72 лет из Мартукского района Актюбинской области диагностирован РШМ StIIb $T_{2b}N_xM_0$, вызванный также 53 типом в качестве моноинфекции, вирусная нагрузка $6,6 \text{ ГЭ} \cdot 10^3/\text{образец}$; у женщины 80 лет из Актобе выявлен 73 тип ВПЧ, стадия РШМ - StIIb $T_{2b}N_xM_0$, вирусная нагрузка $-7,3 \text{ ГЭ} \cdot 10^3/\text{образец}$. У всех обследованных высокая вирусная нагрузка; моноинфекция одним типом ВПЧ не из группы ВКР; предполагаемый продолжительный период экспозиции, учитывая возраст этих женщин.

Эти случаи подтверждают теорию, высказанную Schiffman et al. [19], о природе ВПЧ как постоянно эволюционирующего типа вируса, а также могут подтвердить работы Hales et al. [4], доказавшего наличие раков шейки матки, вызванных одним типом вируса из группы 2b (потенциально канцерогенные в виде моноинфекции), и согласиться с Arbyn et al. [20], что назревает необходимость переоценки

канцерогенного потенциала известных типов ВПЧ. Возможно, что группа ВПЧ ВКР в перспективе будет увеличена с 13 известных на сегодня до 20.

Распределение обследованных по стадиям: TIS – 22,7%; StIA – 20,5%; StIB – 2,3% (в сумме 22,8%); StIIA – 11,4%; StIIB – 36,4% (в сумме 47,8%); StIIIA – 4,5%; StIIIB – 2,3% (в сумме 6,8%).

Средняя вирусная нагрузка в группе заболевших РШМ составила $6,9 \pm 4,0$ ($3,1-19,5$; CI 95% $6,1; 7,7$) и превышает среднюю по региону в общей популяции ($5,5 \pm 3,8$ ($0,9-22,3$; CI 95% $5,1; 5,9$)). Диапазон вирусной нагрузки ВПЧ очень вариабелен, с размахом более чем в 6 раз.

Для выяснения связи между стадийностью процесса и вирусной нагрузкой стадии РШМ по FIGO были переведены в ординальную шкалу с цифровыми значениями от 1 – TIS до 4 – StIIAB. Была выявлена достоверная связь между стадийностью процесса и показателями вирусной нагрузки ($p=0,043$, CI 95%, $n=64$). Наибольший вклад в χ^2 внесен StIIa.

Результаты представлены на рисунке 2.

Вирусная нагрузка в исследованных образцах возрастает от стадии TIS до StIIAB, демонстрируя наибольший размах в стадии TIS, а максимальное количество выбросов и крайних точек в стадии StIIAB. На данном этапе, в связи с небольшим количеством наблюдений, рациональное объяснение такому распределению вирусной нагрузки по стадиям процесса не найдено, но можно предположить, что наибольший размах в стадии TIS обусловлен необходимостью прорыва базальной мембраны, после чего иммунные механизмы уже не в состоянии сдерживать репликацию вируса. Закономерно, что по мере прогрессирования процесса до StIIAB вирусная нагрузка падает, так как макроорганизм уже не в состоянии поддерживать адекватный метаболизм, необходимый для репродукции вирусной массы. Наши ограниченные наблюдения о поведении вирусной нагрузки в зависимости от степени онкологического процесса частично подтверждаются южнокорейскими исследователями [21], показавшими, что у лиц с реализованным РШМ вирусная нагрузка ВПЧ боль-

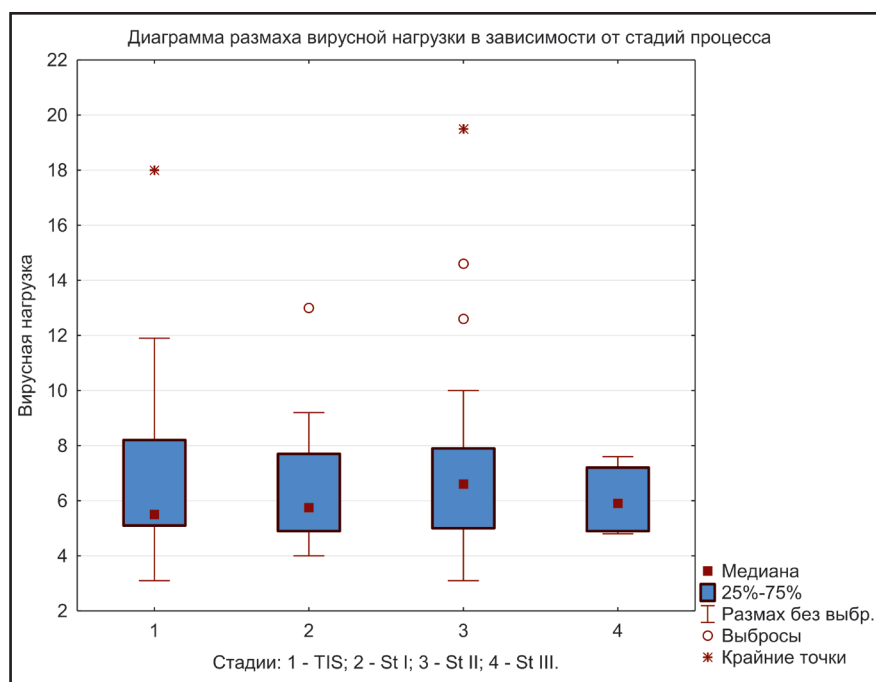


Рисунок 2 – Размах вирусной нагрузки в образцах РШМ по стадиям процесса

ше не является предиктором прогрессирования процесса, как при CIN-II+, и не находится в прямой зависимости от стадии заболевания.

Результаты «матчинга» для выявления доминирующих

проведения анализа по выявлению факторов риска развития РШМ в популяции.

Результаты анализа сопряженности заболеваемости РШМ с потенциальными факторами риска представлены в таблице 3.

факторов риска реализации РШМ в Западном регионе РК:

С целью отбора контрольной группы и нахождения доминирующих факторов риска возникновения РШМ в Западном регионе РК был проведен матчинг (matching, сопоставление) обследованных по инфицированным ВПЧ, но не заболевшим РШМ из общей популяции (поперечное исследование). Матчинг проведен в масштабе 1:1 (65 vs. 64), т.е. на каждый случай заболевания приходился один случай из контрольной группы. Отбор контрольной группы для матчинга проводился на соответствие по возрастному критерию, а также с помощью генератора случайных чисел, т.е. у каждого инфицированного были равные шансы попасть в группу контроля. Таким образом, были случайно отобраны 65 респондентов из инфицированных ВПЧ для

Таблица 3 - Анализ связи заболеваемости РШМ с потенциальными факторами риска в Западном регионе РК

Качественный параметр, или потенциальный фактор риска	Значение достигнутого уровня значимости, p-value ($\leq 0,05$)	Величина Cramer's V-критерия	Максимальный вклад в итоговую статистику, Pierson's χ^2
Возраст	0,003	0,29	11,3 – возраст 50-60+ лет
Этничность	0,5	0,09	1,19
Образование	0,00075	0,33	14,4 - малообразованные
Профессия (род занятий)	0,00053	0,37	17,6 - неработающие
Уровень подушевого дохода	0,001	0,33	13,6 - малообеспеченные
Количество беременностей	0,23	0,15	2,9
Наследственный фактор	0,13	0,13 - phi	2,2
Стаж сексуальной жизни	0,007	0,28	9,9 – стаж 20+ лет
Количество сексуальных партнеров	0,19	0,16	3,3
Методы контрацепции	0,32	0,007	0,0009
Курение	0,97	0,002	0,0007
Посещаемость государственной поликлиники	0,09	0,19	4,8
Участие в скрининговых программах	0,006	0,28	10,2 – не участвующие в скрининговых программах
Осведомленность о вакцинации	0,026	0,27	9,2 – не осведомленные о вакцинации
Тип ВПЧ*	0,00007	0,35 - phi	15,9 – инфицированные типом 16

*Примечание - по другим генотипам ВПЧ уровня значимости $p\text{-value} \leq 0,05$ не выявлено

Таблица 4 – Результаты теста Манна-Уитни

Переменные	Сумм. ранг РШМ	Сумм. ранг контроль	U критерий Манна-Уитни							
			Отмеченные критерии значимы на уровне $p < 0,05000$							
			U	Z	p-уров.	Z скорр.	p-уров.	2-стор. точное p	рак ш/м, N	контроль, N
Возраст	4931,5	3453,5	1308,5	3,63184	0,000281	3,63469	0,000278	0,000233	64	65
Возраст начала половой жизни	3845,0	4540,0	1765,0	-1,48147	0,138482	-1,49867	0,133960	0,138856	64	65
Кол-во партнеров	4049,5	4335,5	1969,5	-0,51816	0,604346	-0,56433	0,572531	0,603861	64	65
Стаж половой жизни	4955,0	3430,0	1285,0	3,74254	0,000182	3,74551	0,000180	0,000148	64	65
Кол-во беременностей	4595,0	3790,0	1645,0	2,04674	0,040685	2,06837	0,038606	0,040401	64	65
Уровень вирусной нагрузки	4785,0	3600,0	1455,0	2,94174	0,003264	2,94231	0,003258	0,003057	64	65

В таблице 4 приведены результаты теста Манна-Уитни, детализирующие анализ количественных переменных и дополняющие профиль.

Таким образом, определен социальный профиль заболевших РШМ в Западном регионе РК: женщины преимущественно в возрасте 50-60+ лет, инфицированные ВПЧ, преимущественно типом 16, малообразованные, неработающие, в большинстве малообеспеченные, со стажем половой жизни свыше 20 лет, не участвующие в скрининговых программах и не осведомленные о мерах профилактики РШМ (вакцинации). В профиле реализации РШМ также имеют значение большое количество беременностей и высокий уровень вирусной нагрузки.

ВЫВОДЫ

Средний возраст обследованных онкобольных с впервые диагностированным раком шейки матки в Западном регионе РК составил 49,0 (М 47,5) лет.

К топ-5 выявленных типов ВПЧ относятся следующие – 16, 31, 58, 18, 33. Удельный вес ВПЧ 16 составляет 7/10 (71,9%) от общего количества выявленных типов.

На основании разработанного профиля (социально-го портрета) заболевших РШМ в регионе – «женщины преимущественно в возрасте 50-60+ лет, инфицированные ВПЧ, преимущественно типом 16» – установлено, что ВПЧ-носительство вакцинозависимого типа 16 является одним из важнейших факторов риска в регионе.

Наиболее значимые факторы риска, помимо инфицированности типом 16, – низкий уровень образования, низкий социальный и финансовый статус, незаинтересованность государственными скрининговыми программами и неосведомленность о мерах профилактики РШМ (вакцинации).

Средняя вирусная нагрузка в группе заболевших РШМ, составившая $6,9 \pm 4,0$ (CI 95% 6,1;7,7), превышает среднюю по региону в общей выборке и достоверно связана со стадийностью процесса ($p=0,043$), возрастая от стадии TIS до StIAB. Предположительно, продемонстрированный в стадии TIS наибольший размах вирусной нагрузки может

свидетельствовать о необходимости прорыва базальной мембраны клеток плоского эпителия, после чего иммунные механизмы не в состоянии сдерживать репликацию вируса. Необходимы дальнейшие исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходим пересмотр комплекса государственных профилактических мероприятий по раку шейки матки: переход на ВПЧ-ориентированный скрининг и возобновление вакцинационной программы среди девочек-подростков.

Прозрачность исследования

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.

Данная статья выполнена в рамках Научно-технической программы «Эпидемиологический анализ вируса папилломы человека в контексте ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки в регионе Западного Казахстана – социальные, клинические и генетические аспекты».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Нургазиев К.Ш., Жылкайдарова А.Ж., Кайрбаев М.Р., Болатбекова Р.О. Оценка показателей заболеваемости и смертности от рака шейки матки в Республике Казахстан за 2004–2014 годы // Онкология и радиология Казахстана. – 2016. – Т. 39, №1. – С. 3-9
- 2 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
- 3 Muñoz N., Bosch F.X., de Sanjosé S., Herrero R., Castellsagué 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

4 Halec G., Alemany L., Lloveras B., Schmitt M., Alejo M., Bosch F.X., Tous S., Klaustermeier J.E., Guimerà 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

5 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

6 Бекмухамбетов Е.Ж., Балмагамбетова С.К., Койшыбаев 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. Информированность вирусом папилломы человека и осведомленность о вакцинации против рака шейки матки у женщин г. Уральска Западно-Казхастанской области // *Medicine (Almaty)*. – 2017. - №6 (180) - С. 27-36

7 Kairbayev M., Chingissova Z., Shibanova A. et al. Planning future cervical cancer prevention strategy in Kazakhstan. Abstracts from 18th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), 19-22 October 2013, Liverpool, UK // *Int J Gynecol Cancer*. – 2013. – Vol. 23, No. 8(1). – P. 1031

8 Moberg M., Gustavsson I., Wilander E., Gyllensten U. High viral loads of human papillomavirus predict risk of invasive cervical carcinoma // *Br J Cancer*. – 2005. – Vol. 92, No. 5. – P. 891-894

9 Dalstein V., Riethmuller D., Prétet J.L., LeBail Carval K., Sautière J.L., Carbillet J.P., Kantelip B., Schaal J.P., Mouglin C. Persistence and load of high-risk HPV are predictors for development of high-grade cervical lesions: a longitudinal French cohort study // *Int J Cancer*. – 2003. – Vol. 106, No. 3. – P. 396-403

10 USA CDC Press Release 19 June 2013: New study shows HPV vaccine helping lower HPV infection rates in teen girls. <https://www.cdc.gov/vaccines/news/press-rel/>

11 Ronco G., Biggeri A., Confortini M., Naldoni C., Segnan N., Sideri M., Zappa M., Zorzi M., Calvia M., Accetta G., Giordano L., Cogo C., Carozzi F., Gillio T.A., Arbyn M., Meijer C.J., Snijders P.J., Cuzick J., Giorgi Rossi P. Health technology assessment report: HPV DNA based primary screening for cervical cancer precursors // *Epidemiol Prev*. – 2012. – Vol. 36. – P. 61-72

12 Jentschke M., Hillemanns P. Systematic comparison of different meta-analyses, systematic reviews and HTA reports in Cervical Cancer screening based on cytology or HPV test // *Geburtshilfe Frauenheilkd*. – 2016. – Vol. 76, No. 10. – P. 1081-1085

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

14 WHO / Informed Consent Form. http://www.who.int/rpc/research_ethics/informed_consent/en/

15 Rosella Saulle, Silvia Miccoli, Brigid Unimetal. Validation of a questionnaire for young women to assess knowledge, attitudes and behaviors towards cervical screening and vaccination against HPV in Italy // *Epidemiology Biostatistics and Public Health*. – 2014. – Vol. 11, No. 2. – P. 173-181

16 Данные по уровню прожиточного минимума за IV квартал 2014 г. Комитет по статистике Министерства национальной экономики РК. <https://www.stat.gov.kz>.

17 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2014 году. Статистический сборник Республики Казахстан. - Астана, 2015. <http://www.mzsr.gov.kz>

18 Численность населения РК по областям, городам и районам на 01.01.2014 г. Комитет по статистике Министерства национальной экономики РК. <https://www.stat.gov.kz>.

19 Bekmukhambetov Y., Balmagambetova S., Koyshybaev A., Urazayev O., Zavalennaya O., Balmagambetova Zh., Zholdybayeva E., Tauekelova K. Some peculiarities of HPV types causing cervical cancer in Western Kazakhstan. World Congress on Cancer and Infectious Diseases. Proceedings book. - Spain, Madrid, 2017. - P. 29

20 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. – P. 17-29

21 Arbyn M., Tommasino M., Depuydt C., Dillner J. Are 20 human papillomavirus types causing cervical cancer? // *J Pathol*. – 2014. – Vol. 234, No. 4. – P. 431-435

22 Yong Mi Kim, Jin Young Park, Kyung Mi Lee, Tae-Wook Kong, Seung-Chul Yoo, Woo Young Kim, Jong-Hyuck Yoon, Suk-Joon Chang. Does pretreatment HPV viral load correlate with prognosis in patients with early stage cervical carcinoma? // *J Gynecol Oncol*. – 2008. – Vol. 19, No. 2. – P. 113-116

REFERENCES

1 Nurgaziev KSh, Zhylkaidarova AZh, Kairbaev MR, Bolatbekova RO. Assessment of morbidity and mortality rates from cervical cancer in the Republic of Kazakhstan for 2004-2014. *Onkologiya i radiologiya Kazakhstana = Oncology and radiology of Kazakhstan*. 2016;39(1):3-9 (In Russ.)

2 Bzhilava 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

3 Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué 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

4 Halec G, Alemany L, Lloveras B, Schmitt M, Alejo M, Bosch FX, Tous S, Klaustermeier JE, Guimerà 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

5 Bekmukhambetov YZ, Balmagambetova SK, Jarkenov TA, Nurtayeva SM, Mukashev TZ, Koyshybaev AK. Distribu-

tion of High Risk Human Papillomavirus Types in Western Kazakhstan – Retrospective Analysis of PCR Data. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(5):2667-72

6 Bekmukhambetov YeZh, Balmagambetova SK, Koyshybaev AK, Urazaev ON, Yerimbetova GG, Karimsakova BK, Ryzhkova SN, Zavalennaya OV, Sakhanova SK, Urazaeva ZhZh, Koktova SE, Sarkulova KK, Yakupova LM, Tauekelova KA. Human papillomavirus prevalence and cervical cancer vaccination awareness in women of Uralsk of the West Kazakhstan region. *Meditcina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2017;6(180):27-36 (In Russ.)

7 Kairbayev M, Chingissova Z, Shibanova A, et al. Planning future cervical cancer prevention strategy in Kazakhstan. Abstracts from 18th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), 19-22 October 2013, Liverpool, UK. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23(1):1031

8 Moberg M, Gustavsson I, Wilander E, Gyllensten U. High viral loads of human papillomavirus predict risk of invasive cervical carcinoma. *Br J Cancer*. 2005;92(5):891-4

9 Dalstein V, Riethmuller D, Pr  t  t JL, LeBail Carval K, Sauti  re JL, Carbillet JP, Kantelip B, Schaal JP, Moug  n C. Persistence and load of high-risk HPV are predictors for development of high-grade cervical lesions: a longitudinal French cohort study. *Int J Cancer*. 2003;106(3):396-403

10 USA CDC Press Release 19 June 2013: New study shows HPV vaccine helping lower HPV infection rates in teen girls. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/news/press-rel/>

11 Ronco G, Biggeri A, Confortini M, Naldoni C, Segnan N, Sideri M, Zappa M, Zorzi M, Calvia M, Accetta G, Giordano L, Cogo C, Carozzi F, Gillio TA, Arbyn M, Meijer CJ, Snijders PJ, Cuzick J, Giorgi Rossi P. Health technology assessment report: HPV DNA based primary screening for cervical cancer precursors. *Epidemiol Prev*. 2012;36:61-72

12 Jentschke M, Hillemanns P. Systematic comparison of different meta-analyses, systematic reviews and HTA reports in Cervical Cancer screening based on cytology or HPV test. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2016;76(10):1081-5

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

14 WHO / Informed Consent Form. Available from: http://www.who.int/tpc/research_ethics/informed_consent/en/

15 Rosella Saulle, Silvia Miccoli, Brigid Unimetal. Validation of a questionnaire for young women to assess knowledge, attitudes and behaviors towards cervical screening and vaccination against HPV in Italy. *Epidemiology Biostatistics and Public Health*. 2014;11(2):173-81

16 *Dannye po urovnyu prozhitochnogo minimuma za IV kvartal 2014 g. Komitet po statistike Ministerstva natsional'noy ekonomiki RK* [Data on the level of the subsistence minimum for the IV quarter of 2014. Committee on Statistics of the Ministry of National Economy of the Republic of Kazakhstan]. Available from: <https://www.stat.gov.kz>.

17 *Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsiy zdavookhraneniya v 2014 godu. Statisticheskii sbornik Respubliki Kazakhstan* [Health of the population of the Republic of Kazakhstan and the activities of health organizations in 2014. Statistical collection of the Republic of Kazakhstan]. Astana; 2015. Available from: <http://www.mzs.gov.kz>

18 *Chislennost' naseleniya RK po oblastyam, gorodam i rayonam na 01.01.2014 g. Komitet po statistike Ministerstva natsional'noy ekonomiki RK* [The population of the Republic of Kazakhstan by regions, cities and districts as of 01.01.2014. Committee on Statistics of the Ministry of National Economy of the Republic of Kazakhstan]. Available from: <https://www.stat.gov.kz>.

19 Bekmukhambetov Y, Balmagambetova S, Koyshybaev A, Urazayev O, Zavalennaya O, Balmagambetova Zh, Zholdybayeva E, Tauekelova K. Some peculiarities of HPV types causing cervical cancer in Western Kazakhstan. World Congress on Cancer and Infectious Diseases. Proceedings book. Spain, Madrid; 2017. P. 29

20 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):17-29

21 Arbyn M, Tommasino M, Depuydt C, Dillner J. Are 20 human papillomavirus types causing cervical cancer? *J Pathol*. 2014;234(4):431-5

22 Yong Mi Kim, Jin Young Park, Kyung Mi Lee, Tae-Wook Kong, Seung-Chul Yoo, Woo Young Kim, Jong-Hyuck Yoon, Suk-Joon Chang. Does pretreatment HPV viral load correlate with prognosis in patients with early stage cervical carcinoma? *J Gynecol Oncol*. 2008;19(2):113-6

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

Е.Ж. БЕКМУХАМБЕТОВ, С.К. БАЛМАГАМБЕТОВА, А.К. КОЙШЫБАЕВ, О.Н. УРАЗАЕВ, Г.Г. ЕРИМБЕТОВА, О.В. ЗАВАЛЕННАЯ, Ж.Ж. УРАЗАЕВА

Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан мемлекеттік медицина университеті, Ақт  бе қ., Қазақстан Республикасы

БАТЫС ҚАЗАҚСТАНДА ЖАТЫР МОЙНЫ ОБЫРЫМЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДЫҢ АРАСЫНДА АДАМ ПАПИЛЛОМАСЫ ВИРУСЫНЫҢ Т  РЛІ ТИПТЕРІНІҢ ТАРАЛУЫ Ж  НЕ НАУҚАСТАРДЫҢ   ЛЕУМЕТТІК СИПАТТАМАСЫ

Қазақстандық ғалымдардың аналитикалық м  ліметтері жатыр мойны обырын ерте анықтау бойынша 2008 ж. бері елімізде мемлекеттік скринингтік бағдарламаның жұмыс жасап жатқандығына қарамастан, жатыр мойны обыры (ЖМО) ауруының меңдеп бара жатқандығын айтады.

Зерттеудің мақсаты. Батыс Қазақстанда ЖМО-мен ауырғандардың арасында адам папилломасы вирусының т  рлі типтерінің таралуын анықтау ж  не осы топтың   леуметтік бағытын анықтау.

Материал ж  не   дістері. Зерттеу дизайны сауалнама қисыны мен к  лденең зерттеуді қамтиды. Квант-21 (Ресей) тест-ж  йелерінде АПВ ПТР   шін жағынды алу ж  зеге асырылды. Вирусты ж  ктемені анықтаумен АПВ типтеу орындалды,   2 Пирсон тоқайласу кестелерінің талдауы бойынша ж  не Манн-Уитни тесті бойынша ед  уір маңызды қауіп факторлары анықталды.

Н  тижелері ж  не талқылауы. АПВ 16 меншікті салмағы ЖМО-мен ауырғандардың тобында анықталған типтер жалпы санынан 7/10 (71,9%) құрайтындығы анықталды.   деріс сатылығы мен вирусты ж  ктеме к  рсеткіштерінің ($p=0,043$, CI 95 %, $n=64$) арасында нақты байланыс анықталды. Батыс ауданда ауырғандардың   леуметтік портреті құралды:   йелдердің басым к  пшілігі 50-60 жас шамасында, 16 типті АПВ жұқтырғандардың басым к  пшілігі сауаты аз, жұмыссыз, к  бінің жағдайлары төмен, скринингтік бағдарламаларға қатыспаған ж  не ЖМО алдын алу шаралары (екпе) ж  нінен хабарсыз.

Қорытынды. 16 типті екпеге т  уелді АПВ-тасымалдаушылық аймақта жатыр мойны обырын ж  зеге асырудың маңызды қауіп факторларының бірі болып табылады. жатыр мойны обыры бой-

ынша алдын алу шараларының кешенін қайта қарастыру: АПВ-на көшу – бағытталған скрининг және жасөспірім қыз балалардың арасында вакциналық бағдарламаларды жаңғырту қажет.

Негізгі сөздер: адам папилломасы вирусы, қауіп факторлары, жатыр мойны обыры, Батыс Қазақстан.

SUMMARY

Ye.Zh. BEKMUKHAMBETOV, S.K. BALMAGAMBETOVA, A.K. KOYSHYBAEV, O.N. URAZAEV, G.G. YERIMBETOVA, O.V. ZAVALENNAYA, Zh.Zh. URAZAEVA

M. Ospanov West Kazakhstan State Medical University, Aktobe c., Republic of Kazakhstan

HUMAN PAPILLOMAVIRUS TYPES DISTRIBUTION AMONGST PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED CERVICAL CANCER IN WESTERN KAZAKHSTAN AND SOCIAL PROFILE OF THE PATIENTS

Analytical data of the homeland scientists indicate a progressive increase in the incidence of cervical cancer, despite the existence of the current state screening program for early detection of cervical cancer in the country.

Objective of the study. To identify the distribution different types of human papillomavirus in the group of the cervical cancer patients in Western Kazakhstan and develop their social profile.

Material and methods. The design constitutes a combination of

a survey and a cross-sectional study. A swab was taken for HPV PCR by the Kvant-21 test systems (Russia). HPV typing was performed to identify the type and determine the viral load. The most significant risk factors were identified by analyzing the Pearson's χ^2 conjugacy tables and the Mann-Whitney test.

Results and discussion. It has been established that the specific gravity of HPV 16 is 7/10 (71.9%) of the total number of identified types in the group of patients with cervical cancer. A reliable relationship between the process staging and viral load indices was revealed ($p = 0.043$, CI 95%, $n = 64$). A social portrait of the patients in the Western Region was made: women mostly aged 50-60 + years, infected with HPV, mostly type 16, poorly educated, unemployed, mostly poor, not participating in screening programs and not aware of preventive measures for cervical cancer (vaccination). In the profile of cervical cancer realization, a large number of pregnancies and a high level of viral load also matter.

Conclusion. HPV presence of the vaccine-dependent type 16 is one of the most important risk factors for the implementation of cervical cancer in the region. It is necessary to revise the complex of preventive measures for cervical cancer: the transition to HPV-based screening and the resumption of the vaccination program amongst adolescent girls.

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

Для ссылки: Бекмухамбетов Е.Ж., Балмагамбетова С.К., Койшыбаева А.К., Уразев О.Н., Еримбетова Г.Г., Заваленная О.В., Уразева Ж.Ж. Распространенность различных типов вируса папилломы человека среди заболевших раком шейки матки в Западном Казахстане и их социальный профиль // Медицина (Алматы). – 2017. - №12 (186). – С. 25-34

Статья поступила в редакцию 23.11.2017 г.

Статья принята в печать 14.12.2017 г.