

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР  
ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ»

УДК 616.988-006.52-036.22+618.146-022.6-006.52-084 (043.3)

**ВОЛЧЕНКО**  
Алина Николаевна

**ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА  
ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И ПРОФИЛАКТИКА  
ВПЧ-АССОЦИИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИИ ШЕЙКИ МАТКИ  
(НА ПРИМЕРЕ ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ)**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

по специальности 14.02.02 – эпидемиология

Минск 2014

Работа выполнена в учреждении образования «Гомельский государственный медицинский университет»

**Научный руководитель:** **Воропаев Евгений Викторович**, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий научно-исследовательской лабораторией учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет»

**Официальные оппоненты:** **Коломиец Наталья Дмитриевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии и эпидемиологии государственного учреждения образования «Белорусская академия последиplomного медицинского образования»

**Дрoнина Алина Михайловна**, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры эпидемиологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

**Оппонирующая организация:** УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Защита состоится 30 июня 2014 г. в 14.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.02.01 при государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии» по адресу: 220114 г. Минск, ул. Филимонова 23, e-mail: feg1@tut.by, тел. (+375-17) 268-04-19.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии».

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » мая 2014 г.

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций Д 03.02.01  
кандидат биологических наук

Е.Г. Фомина

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время доказана ведущая роль инфицирования вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР) в развитии рака шейки матки (РШМ) [Schiffman M.H., 2003; Scheurer M.E., 2005]. Клинико-эпидемиологические исследования подтвердили канцерогенность 15 генотипов ВПЧ: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82 [Muñoz и соавт., 2003]. РШМ является наиболее значимой онкологической патологией у женщин. Ежегодно регистрируется 529 000 случаев заболеваний РШМ и 274 000 смертей от него по всему миру [Ferlay J., 2008]. По данным Белорусского канцер-регистра, в стране наблюдается рост заболеваемости РШМ (с  $15,7^0/0000$  в 2000 году до  $18,4^0/0000$  в 2010 году), более выраженный среди женщин детородного возраста [Малахова И.В., Залуцкий И.В., 2009; Суконко О.И., Сачек М.М., 2011].

Уровни заболеваемости и смертности от РШМ обусловлены как уровнем распространения ВПЧ ВКР в популяциях, так и программами скрининга. В странах с оппортунистическим скринингом, как например, в Румынии, заболеваемость и смертность от РШМ находятся на высоком уровне ( $30^0/0000$  и  $21^0/0000$  соответственно), а распространенность ВПЧ ВКР достигает 60,7% [Anton G., 2011]. В странах с организованным скринингом, как например, в Финляндии, отмечается низкая заболеваемость и смертность от РШМ ( $4,2^0/0000$  и  $1,2^0/0000$  соответственно) [Leinonen M., 2008]. В Республике Беларусь скрининг РШМ носит оппортунистический характер [Залуцкий И.В., 2005], который не пересматривался на протяжении последних лет. Эффективность оппортунистического скрининга в снижении заболеваемости РШМ составляет около 43%. Возникает вопрос о дальнейшем пути увеличения эффективности скрининга РШМ в Республике Беларусь [Arbyn M., 2007; Семенов Д.М., 2008].

С целью повышения эффективности выявления ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки (ШМ) предлагается включать в цервикальный скрининг определение ДНК ВПЧ ВКР с применением полимеразной цепной реакции (ПЦР) [Кувейда Д.А., 2007]. Обследование женщин с папилломавирусной инфекцией (ПВИ) позволяет формировать группы повышенного риска развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) и РШМ [Кулаков В.И., 1999]. До проведения настоящего исследования не была изучена экономическая эффективность внедрения ПЦР-диагностики ПВИ в профилактике РШМ в Республике Беларусь.

Осведомленность женщин о ВПЧ и его связи с развитием РШМ, а также о факторах риска инфицирования является мотивацией к обследованию. Низкий уровень осведомленности о ВПЧ-инфекции и ее последствиях является

препятствием для широкого охвата прививками и обследования на носительство ВПЧ ВКР [Holocomb B., 2004; Ali S.F., 2010; Allen J.D., 2010].

Распространенность ВПЧ среди женщин в мировой популяции по данным Bruni L. и соавт. (2010 г.) составляет 11,7%. ВПЧ-16 является преобладающим генотипом ВПЧ во всем мире [Bosch F.X., 1995]. Более поздние исследования иллюстрируют и другие варианты распределения генотипов с доминированием, например, ВПЧ-52 в США [Dunne E.F., 2007], странах Восточной [Ye J., 2010; Inoue M., 2006] и Юго-Восточной Азии [Vet JN1, 2008]. Данные о циркуляции генотипов ВПЧ имеют значение для внедрения вакцинопрофилактики ПВИ.

В Республике Беларусь изучением различных аспектов ПВИ занимается ряд исследователей: Беляковский В.Н., Вергейчик Г.И., Семенов Д.М., Смолякова Р.М., Косенко И.А., Еремин В.Ф., Русакевич П.С., Лесничая О.В. Однако информация об инфицированности ВПЧ ВКР условно-здоровых женщин, циркулирующих генотипах, факторах повышенного риска инфицирования и их распространенности, уровне осведомленности населения о профилактике РШМ, необходимая для оценки эпидемической ситуации и разработки мероприятий профилактики РШМ, ранее не была доступна.

Таким образом, учитывая высокий уровень заболеваемости РШМ, значительный социэкономический ущерб, этиологическую связь с инфицированием ВПЧ ВКР, представляется актуальным изучение эпидемиологической характеристики ПВИ ВКР для усовершенствования системы профилактики ВПЧ-ассоциированной патологии.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Связь работы с крупными научными программами, темами**

Тема диссертационного исследования и научный руководитель утверждены на заседании совета учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» (протокол заседания № 8 от 23.09.2009 года).

Исследования выполнены в рамках проектов НИР: «Разработать и внедрить протокол диагностики и метод элиминации вирусов папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска у женщин Гомельской области» (№ государственной регистрации 20092539 от 28.09.2009 г., сроки выполнения – 01.01.2009–31.12.2010 гг.); «Изучение молекулярно-генетических механизмов в патогенезе соматических и инфекционных заболеваний и прогнозирование их течения. Разработка новых методов диагностики и реабилитационных технологий» программы Государственного комитета по науке и технологиям Республики Беларусь «Современные технологии в медицине» (№ государственной регистрации 20064268 от 27.07.2006 г., сроки

выполнения – 03.01.2006–31.12.2010 гг.); «Молекулярно-генетические механизмы формирования предрасположенности и особенностей течения заболеваний желудочно-кишечного тракта, репродуктивной, сердечно-сосудистой и кроветворной систем» Государственной программы научных исследований «Фундаментальная и прикладная медицина и фармация» (№ государственной регистрации 20112832 от 24.08.2011 г., сроки выполнения – 01.01.2011–31.12.2013 гг.).

Тема диссертационного исследования соответствует приоритетным направлениям фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь, отраженным в п. 4.2 постановления Совета Министров Республики Беларусь от 19 апреля 2010 г. № 585.

#### **Цель и задачи исследования**

**Цель исследования:** усовершенствовать систему профилактики ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки на основе установления особенностей проявлений эпидемического процесса генитальной папилломавирусной инфекции высокого канцерогенного риска.

#### **Задачи исследования:**

- 1) установить особенности многолетней динамики выявления инвазивного и преинвазивного РШМ в Гомельской области в 1990–2010 гг.;
- 2) изучить распространенность генитальной ПВИ ВКР в Гомельской области и провести анализ частот циркуляции генотипов ВПЧ ВКР;
- 3) выявить факторы, связанные с повышенным риском инфицирования ВПЧ ВКР;
- 4) определить уровень осведомленности о профилактике ВПЧ-ассоциированной патологии ШМ в различных группах населения;
- 5) оценить эффективность применения ПЦР для выявления ДНК ВПЧ ВКР в дополнение к рутинному цитологическому скринингу в профилактике ВПЧ-ассоциированной патологии ШМ.

**Объект исследования:** 1023 условно-здоровые женщины от 17 до 62 лет, проживающие в Гомельской области, канцер-регистр Республики Беларусь, 682 жителя Республики Беларусь из различных групп населения.

**Предмет исследования:** инфицированность ВПЧ ВКР, заболеваемость и смертность от РШМ, осведомленность о ВПЧ и профилактике РШМ.

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

1. В Гомельской области отмечается в 2 раза более интенсивный прирост выявляемости преинвазивного РШМ по сравнению с Республикой Беларусь, а также статистически значимо более частое выявление инвазивного РШМ на I стадии ( $p=0,0001$ ). Соотношение выявленного преинвазивного РШМ к инвазивному в 2010 году составило 1,97:1 в Гомельской области и 1,15:1

в Республике Беларусь. Количество выявленного преинвазивного РШМ коррелирует с числом обследованных на носительство ДНК ВПЧ ВКР ( $r_s=0,93$ ).

2. Среди условно-здоровых женщин Гомельской области выявлена высокая инфицированность ВПЧ ВКР (35,6%) с наиболее высоким значением в группе женщин 20–24 года (55,5%), в которой также отмечается и наиболее высокое значение вирусной нагрузки ВПЧ ВКР ( $5,0 \pm 0,3$  lg ВПЧ на 100 тыс. клеток). Доминирующим генотипом является ВПЧ-16 (29,4%). Суммарная частота генотипов, против которых разработаны вакцины (ВПЧ-16 и 18) – 39,3%, а с учетом генотипов, к которым развивается перекрестный иммунитет (ВПЧ-16, 18, 31, 45) – 63,8%. Эпидемической особенностью региона является высокая частота циркуляции ВПЧ-56 – 15,9%.

3. Факторами, ассоциированными с повышенным риском инфицирования ВПЧ ВКР, являются: носительство возбудителей урогенитальных инфекций (HSV I–II типа (отношение шансов (ОШ) 8,2), *Ureaplasma spp.* (ОШ 2,1), *Mycoplasma hominis* (ОШ 2,2), наличие хронического цервицита (ОШ 18,0), эрозий и псевдоэрозий ШМ (ОШ 5,0), наботных кист (ОШ 2,5), кондилом наружных половых органов (ОШ 3,0), курение (ОШ 1,7), употребление алкоголя (ОШ 1,5), наличие 2–6 половых партнеров за период половой жизни (ОШ 3,0), а также наличие более 6 партнеров у женщин моложе 30 лет (ОШ 4,0).

4. Применение ПЦР для выявления ДНК ВПЧ ВКР в дополнение к рутинному цитологическому исследованию на атипичные клетки позволило увеличить чувствительность I этапа цервикального скрининга с 8,8% до 92,3% и выявить в 11 раз больше случаев ВПЧ-ассоциированной патологии ШМ на II этапе скрининга. Затраты на дополнительное исследование в 6 раз меньше затрат на лечение невыявленного РШМ при выполнении только цитологического мазка на атипичные клетки на I этапе цервикального скрининга. Низкий уровень осведомленности о ВПЧ, РШМ и его профилактике является лимитирующим фактором приверженности к обследованию на носительство ДНК ВПЧ ВКР.

#### **Личный вклад соискателя**

Тема исследования, цель, задачи, выбор методологии их решения определены совместно с научным руководителем, вклад автора – 95%. Анализ данных, полученных в ходе клинических и лабораторных исследований, разработка дизайна опросников, анкетирование, теоретическое обобщение результатов, анализ литературы, статистическая обработка данных, написание разделов диссертации выполнены автором лично.

В публикациях [5, 6, 10, 12, 15, 19, 20, 23, 27, 28] представлены результаты анализа, полученные автором самостоятельно. В совместных публикациях с профессором В.Н. Беляковским [3, 13, 26] соавтору принадлежит консультативная помощь в выборе дизайна исследования и интерпретации

результатов, вклад автора – 95%. В совместных работах с научным руководителем доцентом Е.В. Воропаевым и профессором В.Н. Беляковским [7, 8, 9, 14, 18, 21, 22] соавторам принадлежит консультативная помощь, вклад автора – 85%. В работах [1, 2, 4, 11, 24, 29] среди соавторов – научный руководитель, профессор В.Н. Беляковский, сотрудники научно-исследовательской лаборатории УО «Гомельский государственный медицинский университет» (Н.М. Голубых, Н.Н. Рубаник), лаборатории молекулярной генетики ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (А.Е. Силин), УЗ «Гомельский областной клинический онкологический диспансер» (Т.И. Пригожая, С.В. Стасенкова, Б.И. Гребеняк, Е.Э. Сурменкова, А.А. Терешина, Н.В. Хилькевич, Г.Л. Грабарёва), ГУ «Гомельский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья» (С.А. Думова, С.В. Бельская, А.Н. Шевцова, И.Н. Тамеева), при участии которых проводились лабораторные и клинические исследования, диссертанту принадлежит замысел исследования, сбор материала, анализ данных литературы, интерпретация результатов, формулировка выводов, написание текста статей, вклад автора – 70%. В совместных публикациях со студентами УО «Гомельский государственный медицинский университет» (А.Е. Морозова, А.Е. Хомченко, Е.А. Морозевич) и УО «Белорусский государственный медицинский университет» (Д.В. Кресс, В.В. Шамрук) [16, 17, 25] соавторам принадлежит помощь в проведении опроса, вклад автора – 95%.

#### **Апробация результатов диссертации**

Результаты работы были представлены на Международной конференции «Папилломавирусная инфекция с позиции разных специальностей» (Гомель, 20–21 мая 2010 г.); Республиканской научно-практической конференции «Современные молекулярно-генетические методы диагностики в медицине» (Гомель, 22 октября 2010 г.); Республиканской научно-практической молодежной конференции «Научные стремления» (Минск, 2010, 2011 гг.); Республиканской научно-практической конференции «Нравственность. Репродуктивное здоровье. Демография» (Минск, 2010, 2011 гг.); International Students and Young Scientists' Congress «Actual Problems of Modern Medicine», National O.O. Bohomolets Medical University (Kiev, Ukraine, 2010, 2011 гг.); Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы современной медицины» (Гомель, 24–25 февраля 2011 г.); Международной научно-практической конференции «Молодежь в науке» (Минск, 25–29 апреля 2011 г.); Молодежном форуме «Наука и бизнес» (Минск, 14–18 ноября 2011 г.); Республиканской молодежной научно-практической конференции «Декабрьские чтения. Инфекции в медицине» (Гомель, 2011., 2012 гг.); 12th World Congress on Environmental Health (Vilnius, Lithuania, 22–27th May 2012 г.).

## **Опубликованность результатов диссертации**

Научные выводы и основные результаты диссертационного исследования опубликованы в 29 работах, в том числе в 6 статьях в рецензируемых научных журналах из перечня изданий, рекомендованных ВАК Беларуси, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий (2,5 авторских листа), из них 2 работы в моноавторстве, 14 статьях в сборниках научных трудов конференций (2,7 авторских листа) и 8 тезисах материалов конференций (0,6 авторских листа), разработана 1 инструкция по применению, утвержденная в Министерстве здравоохранения Республики Беларусь (0,3 авторских листа).

Подготовлено 1 методическое пособие (1,5 авторских листа).

## **Структура и объем диссертации**

Диссертация содержит введение, общую характеристику работы, 5 глав, заключение, библиографический список, включающий 283 источника (из них 29 собственных публикаций, 75 русскоязычных работ и 179 зарубежных статей). Работа изложена на 185 страницах машинописного текста, включает в себя 43 таблицы, 34 рисунка и 8 приложений общим объемом 78 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследований**

Объектом для исследования инфицированности ВПЧ ВКР были выбраны 1023 женщины от 17 до 62 лет, проживающие в Гомельской области. Критерий включения: удовлетворительное качество цервикальных мазков для проведения исследований. Критерий исключения: наличие ЦИН или РШМ в анамнезе.

Всем женщинам было проведено общеклиническое и гинекологическое обследование, в ходе которого брались мазки из цервикального канала для проведения рутинного цитологического исследования на атипичные клетки и молекулярно-генетического анализа на наличие ДНК ВПЧ ВКР и других возбудителей урогенитальных инфекций, собраны данные анамнеза.

Молекулярно-генетические исследования проводились в научно-исследовательской лаборатории УО «Гомельский государственный медицинский университет» (заведующий к.м.н., доцент Воропаев Е.В.). В цервикальных мазках методом ПЦР детектировалась ДНК ВПЧ ВКР (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 генотипов), в том числе с определением вирусной нагрузки, ДНК *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis*, HSV I, II типов, ВПЧ НКР (6, 11 типов). Использовались диагностические тест-системы торговой марки АмплиСенс® (Россия). Цитологические исследования проводились в цитологической лаборатории УЗ «Гомельский областной клинический онкологический диспансер» (заведующая Хилькевич Н.В.),



гистологический анализ биопсийного материала, полученного в ходе углубленного исследования ШМ, проводился в отделении патологической анатомии (заведующий Ачинович С.Л.).

В изучении уровня знаний о ВПЧ, РШМ и его профилактике приняло участие 682 человека, (276 студентов 5–6 курсов медицинских вузов г. Гомеля и г. Минска, 221 медсестры, 185 женщин без медицинского образования), использовалась разработанная анкета-опросник, включавшая вопросы по трем блокам (РШМ, этиология, его клинические проявления; эпидемиология ВПЧ и диагностика вируса; профилактика РШМ).

Для изучения многолетней динамики заболеваемости и смертности от РШМ использовались данные о зарегистрированных случаях в УЗ «Гомельский областной клинический онкологический диспансер» и данные Белорусского канцер-регистра с 1990 по 2010 годы. Также были проанализированы сведения о выявлении ДНК ВПЧ ВКР в лаборатории диагностики вирусных и особо опасных инфекций ГУ «Гомельский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья» (заведующая Думова С.А.). Для изучения многолетней динамики заболеваемости и смертности от РШМ был применен ретроспективный эпидемиологический анализ. Эпидемическую тенденцию считали стабильной при темпе ежегодного прироста ( $T_{пр}$ ) от 0 до  $\pm 0,99\%$ , умеренной – при  $T_{пр}$  от  $\pm 1\%$  до  $\pm 4,99\%$ , выраженной – от  $\pm 5\%$  и выше [Чистенко Г.Н., 2007]. Для выявления тенденций эпидемического процесса была применена возрастная классификация, согласно которой лица от 18 до 29 лет относятся к молодому возрасту, от 30 до 44 лет – к зрелому, от 45 до 59 – к среднему, от 60 до 74 лет – к пожилому возрасту [Елисеев Ю.Ю., 2006].

Выявление факторов повышенного риска инфицирования проводилось методом исследования «случай – контроль» в 261 паре ВПЧ-положительных и ВПЧ-отрицательных женщин с нормальной цитограммой, строго соответствующих по возрасту [Власов В.В., 2004; Breslow N.E., 1980], рассчитывались отношения шансов быть инфицированными при наличии изучаемого фактора к шансам быть неинфицированным при его отсутствии.

Для выявления географических особенностей распространения ДНК ВПЧ ВКР были изучены методом мета-анализа результаты популяционных исследований, опубликованных в промежутке 2006–2011 гг., доступные в базе Medline, сходного с настоящим исследованием дизайна, в которых описана частота встречаемости ДНК каждого из генотипов ВПЧ ВКР отдельно.

Нормальность распределения вариант определялась по критерию Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка. Данные представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее,  $m$  – ошибка среднего, для представления долей использовался 95% доверительный интервал (ДИ) [Петри А., Сэбин К., 2009]. Различия в группах вычислены при использовании U-критерия Манна–Уитни

и t-критерия Стьюдента, сравнение качественных показателей проводили с помощью критериев  $\chi^2$  и  $\chi^2$  с поправкой Йетса. Для определения силы связей между рядами величин использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

### **Результаты собственных исследований**

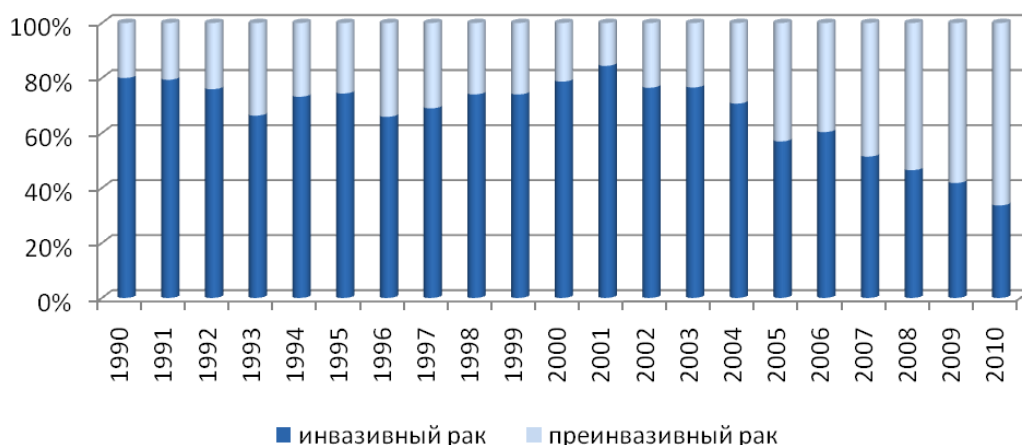
#### **Многолетняя динамика заболеваемости инвазивным и преинвазивным РШМ среди женщин Республики Беларусь и Гомельской области**

В период 1990–2010 гг. в Республике Беларусь отмечался умеренный рост заболеваемости РШМ со среднемноголетним уровнем  $16^0/0000$  и темпом ежегодного прироста 1,4%, который наиболее выражен среди женщин молодого и зрелого возраста (темп прироста 2,7% ежегодно) и стабилен среди женщин среднего и пожилого возраста (темп ежегодного прироста -0,05%). Смертность от РШМ в Республике Беларусь умеренно снижается (-1,9% ежегодно), отмечается умеренный рост среди женщин молодого и зрелого возраста (темп прироста 2,3% ежегодно) и умеренное снижение смертности среди женщин среднего и пожилого возраста (-3,4% ежегодно). С 2002 года зарегистрирован интенсивный рост выявляемости преинвазивного РШМ (темп прироста 10,7%), особенно среди женщин молодого и зрелого возраста (с 2008 г. чаще, чем среди женщин среднего и пожилого возраста,  $\chi^2=8,66$ ;  $p=0,003$ ).

В Гомельской области в период 1990–2010 гг. отмечается стабильный уровень заболеваемости РШМ со среднемноголетним показателем  $17,4^0/0000$  и темпом ежегодного прироста 0,8%, который, как и в Республике Беларусь, более выражен среди женщин молодого и зрелого возраста (темп прироста 2,7% ежегодно) и стабилен среди женщин среднего и пожилого возраста (-0,7% ежегодно). Смертность от РШМ в Гомельской области умеренно снижается (-3,8% ежегодно), отмечается рост среди женщин молодого и зрелого возраста (1,4% ежегодно, менее интенсивный, чем в Республике Беларусь – 2,3%) и выраженное снижение смертности среди женщин среднего и пожилого возраста (-5,3% ежегодно, при умеренном темпе снижения в Республике -3,4% в год).

С 2002 г. в Гомельской области отмечается интенсивный рост выявляемости преинвазивных форм РШМ (темп ежегодного прироста 21,9%, что в 2 раза превышает республиканский показатель – 10,7%), особенно у женщин молодого и зрелого возраста (с 2007 года статистически значимо больше диагностируется преинвазивных форм РШМ у женщин молодого и зрелого возраста, чем в группе женщин среднего и пожилого возраста,  $\chi^2=6,96$ ;  $p=0,008$ ). В 2002 г. в Гомельской области была внедрена ПЦР-диагностика ВПЧ ВКР. Количество женщин, обследованных на носительство ДНК ВПЧ ВКР, оказалось прямо пропорционально увеличению числа случаев выявленного преинвазивного РШМ ( $r_s=0,93$ ). При сравнении аналогичных показателей было

установлено, что с 2007 года в Гомельской области статистически значимо чаще выявляется преинвазивный РШМ, чем в Республике Беларусь (2007 год:  $\chi^2=8,26$ ,  $p=0,004$ ; 2010 год:  $\chi^2=66,2$ ,  $p=0,00001$ ). Это привело к преобладанию диагностируемых преинвазивных форм РШМ над инвазивными в Гомельской области уже к 2007 г. (на 3 года раньше, чем в целом по стране). К 2010 году соотношение выявленных преинвазивных форм РШМ к инвазивным составило 1,97:1 в Гомельской области (рисунок 1).



**Рисунок 1 – Динамика соотношения выявления преинвазивного и инвазивного РШМ в Гомельской области в 1990–2010 гг., % от общего числа**

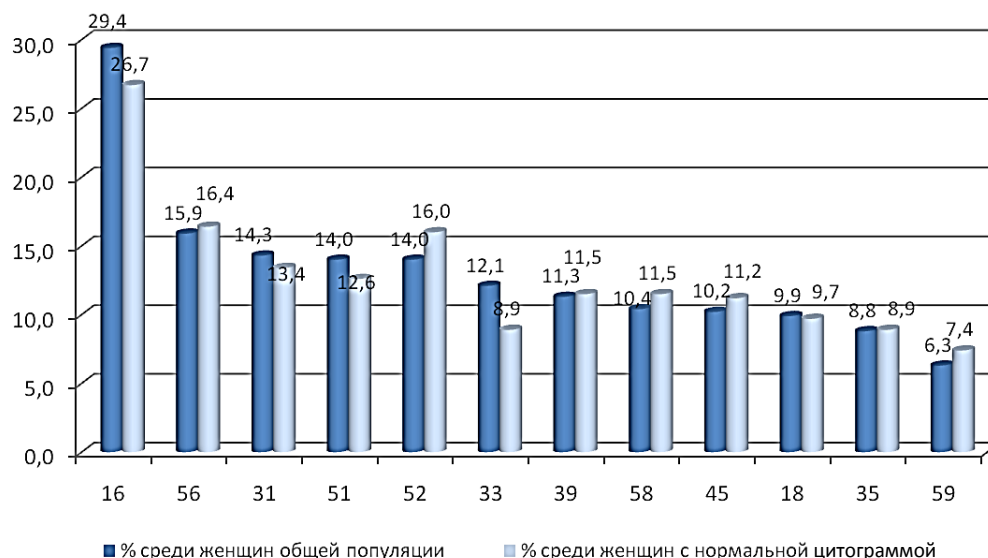
Внедрение ПЦР для диагностики ПВИ в Гомельской области отразилось не только на динамике выявления преинвазивного РШМ, но и привело к статистически значимому увеличению числа диагностируемых случаев инвазивного РШМ на I стадии (48,8% от числа случаев выявленного инвазивного РШМ) по сравнению с выявлением РШМ на I стадии в Республике Беларусь (36,7%,  $p=0,0001$ ) в 2002–2010 гг.

#### **Результаты лабораторного и инструментального обследования женщин общей популяции Гомельской области**

*Результаты молекулярно-генетического определения ДНК ВПЧ ВКР.* В Гомельской области отмечается высокая частота выявления ДНК ВПЧ ВКР в общей популяции женщин, которая диагностирована у 35,6% (95% ДИ: 30,7–40,5%) пациенток. Частота встречаемости ДНК ВПЧ ВКР среди женщин с нормальной цитограммой составляет 30,6% (95% ДИ 25,5–35,7%) и превышает среднемировую в 2,6 раза (11,7%, 95% ДИ: 11,6–11,7%) [Bruni L., 2010]. Такое частое обнаружение ДНК ВПЧ ВКР у женщин с нормальной цитограммой подтверждает необходимость перехода на ВПЧ-скрининг и вакцинацию.

Установлено, что ВПЧ-16 обнаружен у 29,4% инфицированных женщин (95% ДИ: 20,8–38,0%) и встречался статистически значимо чаще других генотипов ( $\chi^2=18,8$ ,  $p=0,00001$ ). Второе место принадлежит ВПЧ-56 (15,9%,

95% ДИ: 6,5–25,3%), третье – ВПЧ-31 (14,3%, 95% ДИ: 4,8–23,8%), далее генотипы вируса по частоте встречаемости распределились следующим образом в порядке убывания: 51, 52, 33, 39, 58, 45, 18, 35, 59. ВПЧ-18 оказался на десятом месте (9,9%, 95% ДИ: 0,1–19,7%). У инфицированных женщин с нормальной цитогаммой отмечается также доминирование ВПЧ-16 (26,7%, 95% ДИ 16,6–36,9%) и ВПЧ-56 (16,4%, 95% ДИ 5,6–27,2%), третью позицию занимает ВПЧ-52 (16,0%, 95% ДИ 1,1–18,9%) (рисунок 2).



**Рисунок 2 – Частота выявления генотипов ВПЧ ВКР среди ВПЧ-инфицированных женщин общей популяции (n=364) и женщин с нормальной цитогаммой (n=269), %**

Распределение частот циркуляции генотипов ВПЧ ВКР среди условно-здоровых женщин в Гомельской области соответствует географическому положению ее в восточной части Европы, на пересечении ареалов циркуляции генотипов, характерных для стран Европейского региона (ВПЧ-16, 31), и генотипов, характерных для стран Восточной, Юго-Восточной Азии (ВПЧ-16, 52). Эпидемиологической особенностью региона является высокая частота циркуляции ВПЧ 56 генотипа, который обнаруживается у 5,0% обследованных женщин с нормальной цитогаммой. ВПЧ-56 является редким генотипом для стран Европейского региона, в котором детектируется у 0,3% женщин, и занимает 8-е место по распространенности; в странах Азиатского региона – 0,5% и занимает 4-е место; в мировой популяции – 0,6% и занимает 6-е место [Bruni L., 2010].

Суммарная частота циркуляции генотипов, к которым разработаны вакцины (ВПЧ-16 и ВПЧ-18), в Гомельской области составила 39,3% (95% ДИ: 31,3–47,3%), а с учетом генотипов, к которым развивается перекрестный иммунитет (ВПЧ-16, 18, 31, 45), составила 63,8% (95% ДИ: 57,6–70,0). Подобное распределение частот генотипов ВПЧ ВКР и высокая инфицированность женщин указывает на целесообразность и потенциальную эпидемиологическую эффективность внедрения вакцинопрофилактики РШМ.

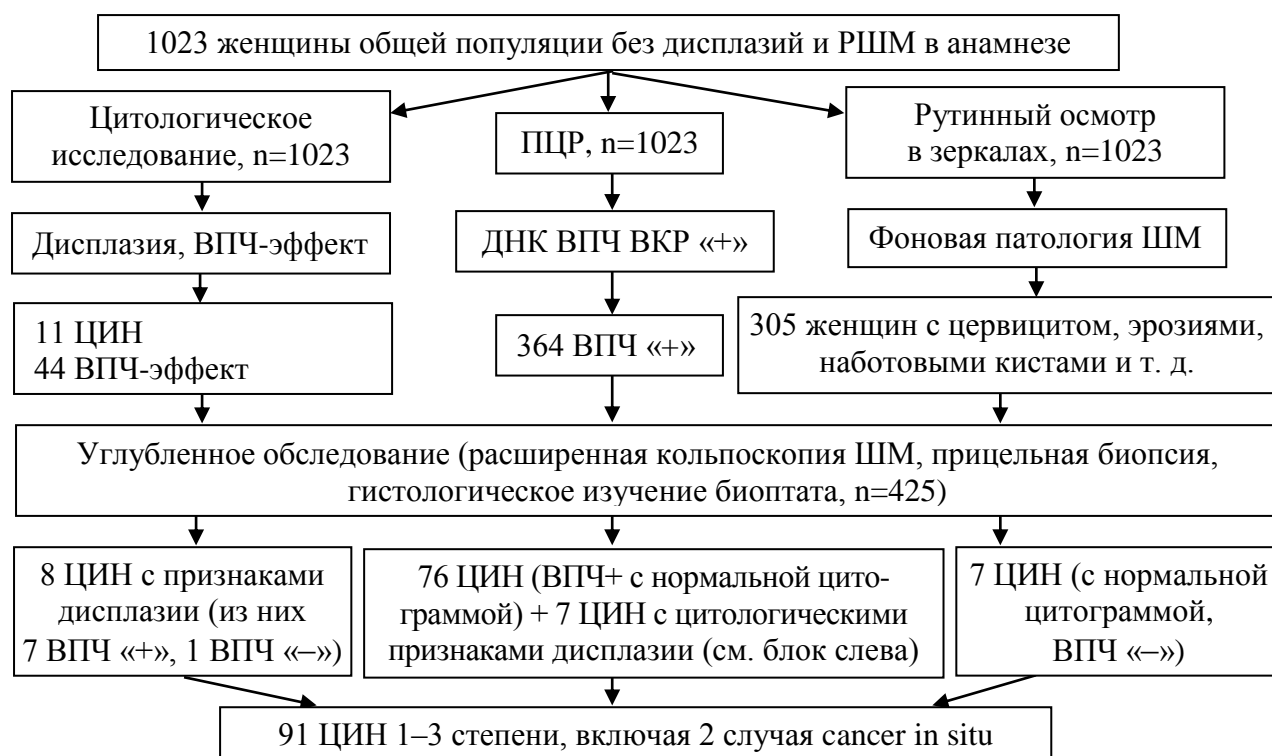
*Результаты молекулярно-генетического определения ДНК ВПЧ НКР и других урогенитальных инфекций.* ДНК *Chlamydia trachomatis* детектирована у 7,1% женщин (95% ДИ: 0,0–17,4%), ДНК *Ureaplasma spp.* – у 50,7% (95% ДИ: 46,4–55,0%), ДНК *Mycoplasma hominis* – у 13,2% (95% ДИ: 7,3–18,9%), ДНК HSV I–II – у 1,6% (95% ДИ: 0,0–7,7%), ДНК ВПЧ НКР – у 4,0% (95% ДИ: 0,0–16,2%) пациенток. Суммарно ДНК одного или нескольких возбудителей (включая ВПЧ ВКР) была выявлена у 65,8%, (95% ДИ: 62,3–69,5%) женщин. Наибольшая частота выявления как ДНК ВПЧ ВКР, так и ДНК других возбудителей, отмечается у женщин до 24 лет и в группе женщин 25–29 лет ( $\chi^2=14,2$ ,  $p=0,0002$ ;  $\chi^2=11,6$ ,  $p=0,0007$  соответственно).

Общая инфицированность женщин с ЦИН II–III оказалась статистически значимо выше, чем в группе женщин с нормальной цитogramмой ( $\chi^2=5,3$ ,  $p=0,02$ ). Статистически значимо чаще, чем в группе женщин с нормальной цитogramмой встречалась ДНК ВПЧ ВКР ( $\chi^2=93,9$ ,  $p=0,00001$ ), ДНК HSV I–II ( $\chi^2=9,8$ ,  $p=0,002$ ) и ДНК *Ureaplasma spp.* ( $\chi^2=5,6$ ,  $p=0,02$ ). Не выявлено различий в частоте обнаружения ДНК *Mycoplasma hominis* и ДНК *Chlamydia trachomatis* в исследуемых группах ( $\chi^2=1,1$ ,  $p=0,3$  и  $\chi^2=0,8$ ,  $p=0,4$  соответственно). Вирусная нагрузка при ЦИН II–III значимо выше, чем у носителей ВПЧ ВКР с нормальной цитogramмой ( $p=0,006$ ), составила  $5,5 \pm 0,2$  lg ВПЧ на 100 тыс. клеток и сходна с вирусной нагрузкой у женщин до 24 лет ( $5,1 \pm 0,2$  lg ВПЧ на 100 тыс. клеток), а также значимо выше при одновременном детектировании ВПЧ ВКР из разных филогенетических групп, чем из одной ( $p < 0,005$ ).

Распространенность ВПЧ ВКР и высокая частота коинфицирования показывают ценность обследования на урогенитальные инфекции ВПЧ-инфицированных женщин с целью раннего выявления возбудителей и лечения.

*Анализ эффективности определения ВПЧ ВКР в профилактике РШМ.* При проведении исследования был выявлен 91 случай ЦИН (рисунок 3).

При проведении углубленного обследования женщин с цитологическими признаками ЦИН и/или вирусного поражения эпителия (койлоцитоза) дисплазия гистологически верифицирована у 8 человек (0,8%). Параллельно при углубленном обследовании ВПЧ «+» женщин ЦИН была диагностирована у 83 человек (8,1%, из них у 76 пациенток с нормальной цитogramмой). При назначении кольпоскопии женщинам по клиническим показаниям (цервициты, эрозии ШМ и т. д.) среди ВПЧ « $\leftrightarrow$ » женщин у 8 (0,8%) была диагностирована ЦИН (из них у 1 с цитологическими признаками ЦИН). По результатам ROC-анализа чувствительность комплекса методов (ПЦР и мазок на атипичные клетки) составила 92,3%, (95% ДИ: 84,8–96,8%) и оказалась выше в 10,5 раза чувствительности цитологического исследования (8,8%, 95% ДИ: 3,9–16,6%).



**Рисунок 3 – Результаты применения комплекса методов в скрининге РШМ**

Определение ДНК ВПЧ ВКР в дополнение к цитологическому методу на I этапе цервикального скрининга оказалось в 11 раз эффективней рутинного цитологического скрининга в выявлении ВПЧ-ассоциированной патологии ШМ. Затраты на лечение невыявленного РШМ при использовании только цитологического скрининга в 6 раз превышают затраты на применение ПЦР. Расчетные предотвращенные потери рождения детей составят 11 детей на каждую 1000 обследованных на носительство ДНК ВПЧ ВКР женщин.

#### **Факторы риска инфицирования ПВИ женщин Гомельской области и уровень осведомленности о профилактике РШМ.**

*Анализ факторов риска инфицирования ВПЧ ВКР методом исследования «случай – контроль».* Отмечается высокая распространенность факторов повышенного риска инфицирования среди условно-здоровых женщин Гомельской области (таблица 1).

Обнаружение ДНК ВПЧ ВКР от 2,1 до 8,2 раз чаще сочетается с детекцией возбудителей урогенитальных инфекций, в том числе условно-патогенных, сопровождается наличием хронического цервицита (обнаружен у 97,7% ВПЧ-инфицированных) и фоновой патологии ШМ (наботовых кист, которые встречаются у 82,4% ВПЧ-положительных женщин, эрозий и псевдоэрозий, обнаруживающихся у 93,1% инфицированных). Факторами повышенного риска инфицирования ВПЧ ВКР являются также курение, употребление алкоголя, наличие 2–6 половых партнеров за период половой жизни, наличие более 6 половых партнеров у женщин моложе 30 лет.

Напротив, замужний статус и наличие единственного полового партнера за период половой жизни являются факторами, ассоциированными с низкой вероятностью инфицирования ВПЧ ВКР (таблица 1).

Таблица 1 – Факторы повышенного риска инфицирования ВПЧ ВКР

Фактор	Распространенность, %	Все женщины (n=261) ОШ (95% ДИ)	Женщины до 30 лет (n=172) ОШ (95% ДИ)
ДНК ИППП	65,0	2,2 (1,6–3,1)	2,6 (1,7–4,0)
ДНК HSV I–II типа	2,0	8,2 (1,02–66,2)	7,3 (0,9–59,6)
ДНК Ureaplasma spp.	51,0	2,1 (1,5–3,0)	2,6 (1,7–4,0)
ДНК Mycoplasma hominis	13,0	2,2 (1,3–3,7)	2,8 (1,4–5,5)
Цервицит	30,0	18,0 (2,4–133,8)	15,6 (2,1–118,0)
Псевдоэрозия/эрозия	16,0	5,0 (1,2–21,6)	8,9 (1,2–67,9)
Наботовы кисты	35,0	2,5 (1,2–5,1)	2,6 (1,1–6,4)
Кондиломы НПО	3,0	3,0 (1,03–8,2)	2,3 (0,7–7,7)
Курение/отсутствие курения	22,0	1,7 (1,1–2,6)	1,8 (1,0–3,1)
Алкоголь/нет	34,0	1,5 (1,0–2,1)	1,5 (1,0–2,4)
Замужем/не замужем	51,0	0,7 (0,5–0,97)	0,6 (0,4–0,98)
1 партнер/больше 1	29,0	0,3 (0,2–0,6)	0,3 (0,2–0,6)
2-6 партнеров/1 партнер	59,0	3,0 (1,8–4,9)	3,0 (1,8–4,9)
Более 6 партнеров/1	12,0	2,3 (1,2–4,2)	4,0 (1,7–9,2)

Таким образом, женщинам, имеющим один или несколько факторов повышенного риска, целесообразно пройти обследование на носительство ВПЧ.

*Изучение осведомленности о ВПЧ, РШМ и его профилактике в различных группах населения.* Только 21,7% респондентов с законченным/незаконченным медицинским образованием (м/о) и 2,2% населения без м/о демонстрируют общий высокий уровень знаний по трем блокам информации (о ВПЧ, РШМ и его профилактике). Выявлено статистически одинаковое количество лиц, обладающих высоким уровнем знаний о профилактике РШМ в обеих группах (7,4% лиц с м/о и 8,1% женщин без м/о). При этом 50,7% студентов-медиков и медицинских сестер и 44,9% лиц без м/о считают наиболее эффективным путем просвещения населения получение информации от врача на приеме.

Среди лиц с м/о, которые проходили обследование на носительство ДНК ВПЧ ВКР, статистически значимо больше человек, демонстрирующих общий высокий уровень осведомленности ( $p=0,03$ ), также в группе женщин без м/о, проходивших обследование на носительство ДНК ВПЧ ВКР, статистически значимо больше лиц, демонстрирующих средний уровень знаний ( $p=0,004$ ).

Среди лиц с м/о, обследовавшихся на носительство ДНК ВПЧ ВКР, статистически больше лиц, обладающих высоким уровнем знаний о профилактике РШМ (13,6%,  $p=0,03$ ), чем среди необследовавшихся (6,2%). Среди лиц без м/о, обследовавшихся на носительство ДНК ВПЧ ВКР, статистически больше лиц, обладающих высоким уровнем знаний

о профилактике РШМ (13,0%,  $p=0,04$ ), эпидемиологии ВПЧ и его диагностике (18,2%,  $p=0,0001$ ), чем среди необследовавшихся (4,6% и 1,9% соответственно).

Респонденты, которые до заполнения опросника не знали о ПЦР-диагностике ВПЧ ВКР (4,2% лиц с м/о и 64,3% женщин без м/о) значимо чаще не обследовались (69,9% лиц с м/о,  $p=0,001$  и 95,8% женщин без м/о,  $p=0,001$ ).

Результаты указывают на причинно-следственную связь между высоким уровнем знаний о ВПЧ и профилактике РШМ и обследованием на носительство ДНК ВПЧ ВКР, а также и демонстрируют лимитирующую роль низкого уровня осведомленности о ВПЧ и профилактике РШМ в приверженности к цервикальному скринингу.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. В Гомельской области в период с 1990 по 2010 гг. отмечался стабильный уровень заболеваемости РШМ при умеренном росте в Республике Беларусь. Выявлено выраженное снижение смертности от РШМ среди женщин среднего и пожилого возраста в Гомельской области при умеренном снижении этого показателя в Республике Беларусь. Внедрение ПЦР для диагностики ПВИ в Гомельской области в 2002 году отразилось на динамике выявления преинвазивного РШМ: отмечается в 2 раза более интенсивный прирост выявляемости преинвазивного РШМ по сравнению с Республикой Беларусь, темпы ежегодного прироста – 21,9% и 10,7% соответственно. Также с 2002 года отмечается статистически более частое диагностирование РШМ на I стадии (48,8% от числа всех выявленных форм инвазивного РШМ) по сравнению с выявлением в Республике Беларусь (36,7%,  $p=0,0001$ ). Количество обследованных на носительство ДНК ВПЧ ВКР женщин коррелирует с числом диагностированных случаев преинвазивного РШМ ( $r_s=0,93$ ). В 2010 году соотношение диагностированного преинвазивного РШМ к инвазивному составило 1,97:1 в Гомельской области и 1,15:1 в Республике Беларусь [10, 23].

2. Определен высокий уровень инфицированности ВПЧ ВКР в популяции условно-здоровых женщин Гомельской области 35,6% (95% ДИ: 30,7–40,5%) и 30,6% (95% ДИ: 25,5–35,7%) среди женщин с нормальной цитограммой. Наиболее высокая частота выявления ДНК ВПЧ ВКР отмечалась в группе женщин 20–24 года и составила 55,3% (95% ДИ: 49,4–61,2%), ( $\chi^2=5,0$ ,  $p=0,03$ ), в этой же группе женщин отмечалось и наивысшее значение вирусной нагрузки ВПЧ ( $5,1 \pm 0,2$  lg ВПЧ на 100 тыс. клеток), сравнимое с вирусной нагрузкой при ЦИН II–III степени ( $5,5 \pm 0,2$  lg ВПЧ на 100 тыс. клеток). Установлено, что доминирующим генотипом является ВПЧ-16, который обнаружен у 29,4% инфицированных женщин (95% ДИ: 20,8–38,0%) и встречался статистически



значимо чаще других генотипов ( $\chi^2=18,8$ ,  $p=0,00001$ ). Распределение частот циркуляции генотипов ВПЧ ВКР в Гомельской области соответствует ее географическому положению в восточной части Европы, на пересечении ареалов циркуляции превалирующих генотипов, характерных для стран Европы (ВПЧ-16, 31), и генотипов, характерных для стран Азии (ВПЧ-16, 52). Впервые показано, что суммарная частота инфицирования ВПЧ-16 и ВПЧ-18 в общей популяции женщин в Гомельской области составила 39,3% (95% ДИ: 31,3–47,3%) с учетом частоты циркуляции генотипов, к которым развивается перекрестный иммунитет (ВПЧ-16, 18, 31, 45) – 63,8% (95% ДИ: 57,6–70,0). Впервые показано, что особенностью региона является высокая частота циркуляции ВПЧ-56 (15,9%; 95% ДИ: 6,5–25,3%) [3, 4, 5, 8, 13, 16].

3. Впервые установлено, что вероятность выявления ДНК ВПЧ ВКР на слизистой ШМ при обнаружении ДНК *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis*, ВПЧ НКР возрастает более чем в 2 раза (ОШ 2,2; 95% ДИ: 1,6–3,1), а при детектировании ДНК HSV I–II типа – до 66 раз (ОШ 8,2; 95% ДИ: 1,02–66,2). Исключение составляет *Chlamydia trachomatis*, частота выявления которой не связана с ВПЧ-статусом (ОШ 1,2; 95% ДИ: 0,4–3,5). Факторами, ассоциированными с повышенным риском инфицирования ВПЧ ВКР, являются наличие хронического цервицита (ОШ 18,0; 95% ДИ: 2,4–133,8), эрозий и псевдоэрозий ШМ (ОШ 5,0; 95% ДИ: 1,2–21,6), наботных кист (ОШ 2,5; 95% ДИ 1,2–5,1), кондилом наружных половых органов (ОШ 3,0; 95% ДИ: 1,03–8,2). Также факторами повышенного риска инфицирования ВПЧ ВКР являются курение (ОШ 1,7; 95% ДИ: 1,1–2,6), употребление алкоголя (ОШ 1,5; 95% ДИ: 1,0–2,1), наличие 2–6 половых партнеров за период половой жизни (ОШ 3,0; 95% ДИ: 1,8–4,9), наличие более 6 половых партнеров у женщин моложе 30 лет (ОШ 4,0; 95% ДИ: 1,7–9,2). Напротив, замужний статус (ОШ 0,7; 95% ДИ: 0,5–0,97) и наличие единственного полового партнера за период половой жизни (ОШ 0,3; 95% ДИ: 0,2–0,6) являются факторами, ассоциированными с низкой вероятностью инфицирования ВПЧ ВКР [4, 5, 6, 9, 11, 13, 14, 15, 17, 21, 22, 24, 27].

4. Высокий уровень осведомленности о ВПЧ, РШМ и его профилактике демонстрируют 21,7% респондентов с медицинским образованием и 2,2% населения без медицинского образования. Выявлена лимитирующая роль низкого уровня осведомленности в выполнении профилактических мероприятий. Среди респондентов, проходивших обследование на носительство ДНК ВПЧ ВКР, статистически значимо больше лиц обладают высоким уровнем осведомленности о ВПЧ и профилактике РШМ, чем среди необследованных ( $p=0,03$  в группе лиц с медицинским образованием,  $p=0,004$  в группе женщин без медицинского образования). Респонденты, которые до заполнения опросника не знали о ПЦР-диагностике ВПЧ ВКР, статистически

значимо чаще не обследовались на носительство ДНК ВПЧ ВКР ( $p=0,001$ ). Наиболее эффективный способ информирования населения о РШМ и его профилактике, по мнению 50,7% студентов-медиков, медицинских сестер и 44,9% лиц без медицинского образования, – получение информации от врача на приеме [14, 18, 19, 20, 26, 28, 29].

5. Применение ПЦР для выявления ДНК ВПЧ ВКР в дополнение к рутинному цитологическому исследованию на атипичные клетки позволило увеличить чувствительность I этапа цервикального скрининга с 8,8% (95% ДИ 3,9–16,6%) до 92,3% (84,8–96,8%) и диагностировать ЦИН I–III степени у 91 условно-здоровой женщины (8,9% от числа обследованных) на II этапе скрининга, что в 11 раз больше, чем при применении только рутинного цитологического исследования (0,8% женщин от числа обследованных). Затраты на дополнительное обследование методом ПЦР на I этапе цервикального скрининга в 6 раз меньше затрат на лечение невыявленного инвазивного РШМ при использовании только рутинного цитологического исследования. Расчетные предотвращенные потери рождения детей составят 11 детей на каждую 1000 обследованных на носительство ДНК ВПЧ ВКР женщин [1, 2, 7, 14, 25].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

Данные о циркуляции генотипов ВПЧ ВКР могут быть использованы при разработке национальной программы вакцинопрофилактики РШМ, изучении частот циркуляции генотипов в динамике, при подборе диагностических тест-систем, учитывая эпидемиологическую значимость 56 генотипа ВПЧ. Данные о фактическом уровне осведомленности о ВПЧ, РШМ и его профилактике могут быть использованы для разработки информационных материалов для различных групп населения.

Результаты исследования позволили сформировать группу повышенного риска инфицирования ВПЧ ВКР, разработать алгоритм диагностики ПВИ и легли в основу инструкции по применению «Алгоритм диагностики и элиминации генитальной папилломавирусной инфекции высокого канцерогенного риска» (утверждена Министерством здравоохранения 16.03.2011, регистрационный номер 238-1210), приказа Управления здравоохранения Гомельского областного исполнительного комитета № 106 от 03.02.2011 «О мерах совершенствования работы по раннему выявлению онкологических заболеваний».

Данные об эпидемиологических особенностях ПВИ и РШМ отражены в методическом пособии «Эпидемиологические аспекты папилломавирусной инфекции и рака шейки матки», рекомендованном к изданию Центральным учебно-методическим советом учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» 05.03.2012 г., протокол №2.

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

### Статьи в журналах

1. Эпидемиологические особенности папилломавирусной инфекции у здоровых женщин Гомельской области / В.Н. Беляковский, А.Н. Волченко, Е.В. Воропаев, Т.И. Пригожая, С.В. Стасенкова, Б.И. Гребеняк, Е.Э. Сурменкова, А.А. Терешина, Н.В. Хилькевич // Пробл. здоровья и экологии. – 2010. – № 2. – С. 106–112.

2. Анализ эффективности определения ДНК папилломавирусов высокого канцерогенного риска в профилактике рака шейки матки / В.Н. Беляковский, А.Н. Волченко, Е.В. Воропаев, Т.И. Пригожая, С.В. Стасенкова, Г.Л. Грабарёва, С.А. Думова // Мед. новости. – 2011. – № 10. – С. 64–67.

3. Волченко, А.Н. Факторы, ассоциированные с повышенным риском инфицирования папилломавирусами высокого канцерогенного риска / А.Н. Волченко, В.Н. Беляковский // Пробл. здоровья и экологии. – 2011. – № 3. – С. 51–122.

4. Выявление папилломавирусов высокого канцерогенного риска и других урогенитальных инфекций при раке шейки матки / В.Н. Беляковский, А.Н. Волченко, Е.В. Воропаев, А.Е. Силин // Здоровоохранение. – 2011. – № 10. – С. 46–50.

5. Волченко, А.Н. Генотипирование папилломавирусной инфекции высокого канцерогенного риска / А.Н. Волченко // Молодежь в науке – 2011 : прил. к журн. «Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі». Серия биол. наук. ; серия мед. наук : в 5 ч. / гл. ред. И.Д. Волотовский, А.Г. Мрочек. – Минск, 2012. – Ч. 3. – С. 241–246.

6. Волченко, А.Н. Эпидемиология папилломавирусной инфекции низкого онкогенного риска типа 6, 11 и ее клинические проявления / А.Н. Волченко // Молодежь в науке – 2011 : прил. к журн. «Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі». Серия биол. наук. ; серия мед. наук : в 5 ч. / гл. ред. И.Д. Волотовский, А.Г. Мрочек. – Минск, 2012. – Ч. 3. – С. 246–251.

### Статьи в научных сборниках и материалах конференций

7. Волченко, А.Н. Ассоциативная связь между носительством папилломавирусной инфекции и другими сексуально-трансмиссивными инфекциями / А.Н. Волченко, Е.В. Воропаев, В.Н. Беляковский // Современные молекулярно-генетические методы диагностики в медицине : материалы респ. науч.-практ. конф. / РНПЦ РМ и ЭЧ ; редкол. : А.В. Рожко [и др.]. – Гомель, 2010. – С. 6–7.

8. Волченко, А.Н. Распространенность носительства вируса папилломы человека низкого канцерогенного риска среди женского населения Гомельской

области / А.Н. Волченко, Е.В. Воропаев, В.Н. Беляковский // Патогенез социально значимых заболеваний человека : материалы конф. / Белорус. мед. ун-т ; под ред. С.Л. Кабака. – Минск. 2011. – С. 83–86.

9. Воропаев, Е.В. Определение вирусной нагрузки вируса папилломы человека в различных возрастных группах и клинических состояниях шейки матки / Е.В. Воропаев, А.Н. Волченко, В.Н. Беляковский // Актуальные проблемы современной медицины : материалы респ. науч.-практ. и 19-й науч. сессии Гомел. гос. мед. ун-та, Гомель, 23–24 фев. 2010 г. : в 4 т. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А.Н. Лызигов [и др.]. – Гомель, 2010. – Т. 4. – С. 106–108.

10. Волченко, А.Н. Таргетная первичная профилактика социально-значимых заболеваний / А.Н. Волченко // Наука и бизнес – 2011 : материалы I молодеж. инновац. форума, Минск, 13 нояб. 2011 г. / НАН Беларуси ; редкол.: А.Н. Волченко [и др.]. – Минск, 2011. – С. 58–59.

11. Носительство папилломавирусов высокого канцерогенного риска и других урогенитальных инфекций в общей популяции женщин Гомельской области / А.Н. Волченко, Е.В. Воропаев, В.Н. Беляковский, А.Е. Силин, С.В. Бельская, А.Н. Шевцова, И.Н. Тамеева, Н.М. Голубых, Н.Н. Рубаник // Современные проблемы инфекционной патологии человека : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь ; ГУ «Респ. науч.-практ. центр эпидемиологии и микробиологии» ; редкол.: Г.М. Игнатьев [и др.]. – Минск, 2011. – Вып. 4. – С. 73–77.

12. Волченко, А.Н. Носительство папилломавирусной инфекции у здоровых женщин Гомельской области и связанные с ним факторы риска / А.Н. Волченко // Научные стремления 2010 : материалы молодеж. науч.-практ. конф. / НАН Беларуси ; редкол.: В.В. Казбанов [и др.] – Минск, 2010. – Ч. 2. – С. 478–480.

13. Волченко, А.Н. Дополнительные риски инфицирования онкогенными папилломавирусами (когортное исследование) / А.Н. Волченко, В.Н. Беляковский // Научные стремления – 2011 : сб. материалов Междунар. науч.-практ. конф. молодых ученых, Минск, 14–18 нояб. 2011 г. / Совет молодых ученых НАН Беларуси. – Минск, 2011. – Т. 1. – С. 319–322.

14. Волченко, А.Н. Распространенность папилломавирусной, уреоплазменной, микоплазменной, герпетической инфекций среди женского населения Гомельской области / А.Н. Волченко, В.Н. Беляковский, Е.В. Воропаев // Нравственность. Репродуктивное здоровье. Демография – 2010 : материалы респ. науч.-практ. конф. молодых ученых с междунар. участием, Минск, 19 нояб. 2011 г. / НАН Беларуси ; Совет молодых ученых НАН Беларуси, Обществ. об-ние. «Диалог Евразия» ; редкол.: В.В. Казбанов [и др.]. – Минск, 2011. – С. 22–27.

15. Волченко, А.Н. Заболеваемость и смертность от рака шейки матки в Республике Беларусь // Нравственность. Репродуктивное здоровье.

Демография – 2010 : материалы респ. науч.-практ. конф. молодых ученых с междунар. участием, Минск, 19 нояб. 2011 г. / НАН Беларуси ; Совет молодых ученых НАН Беларуси ; Обществ. об-ние. «Диалог Евразия» редкол. : В.В. Казбанов [и др.]. – Минск, 2011. – С. 12–15.

16. Уровень знаний о раке шейки матки и его профилактике у населения без медицинского образования / А.Н. Волченко, Д.В. Кресс, А.Е. Морозова, В.В. Шамрук, А.Е. Хомченко, И.Н. Тамеева / Научные стремления (2012) : молодеж. сб. науч. статей / Совет молодых ученых НАН Беларуси. – Минск, 2012. – Вып. 1. – С. 95–100.

17. Уровень знаний о раке шейки матки и его профилактике у среднего медицинского персонала / А.Е. Морозова, А.Н. Волченко, В.В. Шамрук, Д.В. Кресс, Е.А. Хомченко // Научные стремления – 2011 : сб. материалов Междунар. науч.-практ. конф. молодых ученых, Минск, 14–18 нояб. 2011 г.) / Совет молодых ученых НАН Беларуси. – Минск, 2011. – Т. 1. – С. 457–461.

18. Волченко, А.Н. Папилломавирусная инфекция: проблемы и пути решения / А.Н. Волченко, В.Н. Беляковский, Е.В. Воропаев // Двадцать конкурсных лет (БРФФИ 1991–2011 гг.) / Белорус. респ. фонд. фундамент. исслед. ; под ред. В.А. Орловича. – Минск, 2012. – С. 765–772.

19. Волченко, А.Н. Принципиальная схема системы эпидемиологического надзора за генитальной папилломавирусной инфекцией высокого канцерогенного риска / А.Н. Волченко // Декабрьские чтения. Инфекции в медицине – 2012 : сб. материалов II Респ. науч.-практ. молодеж. конф., 5–6 дек. 2012 г. / Гомел. гос. мед. ун-т. Каф. инфекционных болезней. – Минск, 2012. – С. 34–38.

20. Volchenko, A. Knowledge about cervical cancer prevention among health professionals / A. Volchenko // Material of 12th World Congress on Environmental Health / Int. Federation of Environmental Health. – Italy, Pianoro. – Pianoro, 2012. – P. 121–126.

### **Тезисы докладов**

21. Беляковский, В.Н. Молекулярно-эпидемиологические и социальные особенности распространения вируса папилломы человека среди женщин Гомельской области / В.Н. Беляковский, Е.В. Воропаев, А.Н. Волченко // Достижения медицинской науки : рец. науч.-практ. ежегод. / редкол.: Н.Н. Семененя [и др.]. – Минск, 2010. – Вып. 15. – С. 151–152.

22. Волченко, А.Н. Возможности применения различных тест-систем для молекулярно-генетического определения ДНК ВПЧ в программах профилактики рака шейки матки / А.Н. Волченко, Е.В. Воропаев, В.Н. Беляковский // Папилломавирусная инфекция с позиции разных специальностей : материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гомель,

20–21 мая 2010 г. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А.Н. Лызигов [и др.]. – Гомель, 2010. – С. 19–21.

23. Волченко, А.Н. Распространенность папилломавирусной инфекции в Гомельской области / А.Н. Волченко // Материалы International Students and Young Scientists' Congress «Actual Problems of Modern Medicine». – [Опубл. в журн.] Укр. науч.-мед. молодеж. журн. – 2010. – № 4. – С. 204.

24. Эпидемиологический анализ заболеваемости раком шейки матки и cancer in situ в Гомельской области / А.Н. Волченко, В.Н. Беляковский, Е.В. Воропаев, Г.Л. Граборева, С.А. Думова // Материалы IV съезда онкологов в Республике Беларусь. – [Опуб. в журн.] Онкол. журн. – 2011. – Т. 5, № 3. – С. 65.

25. Уровень знаний о раке шейки матки и его профилактике студентов 5–6 курсов медицинских ВУЗов / А.Н. Волченко, Е.А. Хомченко, Е.А. Морозевич, Д.В. Кресс, В.В. Шамрук // Материалы International Students and Young Scientists' Congress «Actual Problems of Modern Medicine». – [Опубл. в журн.] Укр. науч.-мед. молодеж. журн. – 2011. – № 1. – С.105–106.

26. Волченко, А.Н. Факторы риска инфицирования папилломавирусами (исследование случай – контроль) / А.Н. Волченко, В.Н. Беляковский // Материалы International Students and Young Scientists' Congress «Actual Problems of Modern Medicine». – [Опубл. в журн.] Укр. науч.-мед. молодеж. журн. – 2011. – № 1. – С. 213–214.

27. Volchenko A.N. Detection of DNA papillomaviruses high cancer risk and other urogenital infections in cervical swabs, taken during routine medical check-ups / A.N. Volchenko // International Congress for Medical Students and Young Doctors, 2011, Iasi, Romania, 14–17 Apr. / University of Medicine and Pharmacy. – Iasi, 2011. – P. 53.

28. Volchenko, A. Knowledge about cervical cancer prevention among health professionals / A. Volchenko // Abstract book «New Technologies, Healthy Human Being and Environmental» : material of 12th World Congress on Environmental Health, Vilnius, Lithuania, 22–27th May 2012. – Vilnius, 2012. – P. 36.

### **Инструкция по применению**

29. Алгоритм диагностики и элиминации генитальной папилломавирусной инфекции высокого канцерогенного риска : инструкция по применению № 238-1210 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 16.03.2011 г. / ГомГМУ ; В.Н. Беляковский, Е.В. Воропаев, С.В. Стасенкова, Т.И. Пригожая, А.Н. Волченко. – Гомель, 2011. – 19 с.

## РЭЗІЮМЭ

Воўчанка Аліна Мікалаеўна

### Эпідэміялагічная характарыстыка папіломавіруснай інфекцыі і прафілактыка ВПЧ-асацыяванай паталогіі шыйкі маткі (на прыкладзе Гомельскай вобласці)

**Ключавыя словы:** вірус папіломы чалавека высокай канцэрагеннай рызыкі (ВПЧ ВКР), фактары рызыкі, захворванне ракам шыйкі маткі (РШМ).

**Аб’ект даследавання:** 1023 умоўна-здоровыя жанчыны ад 17 да 62 гадоў, якія жывуць у Гомельскай вобласці, канцэр-рэгістр Рэспублікі Беларусь, 682 жыхара Рэспублікі Беларусь розных груп насельніцтва.

**Прадмет даследавання:** інфіцыраванасць ВПЧ ВКР, захворванне і смяротнасць ад РШМ, дасведчанасць аб ВПЧ і прафілактыцы РШМ.

**Мэта даследавання:** удасканаліць сістэму прафілактыкі ВПЧ-асацыяванай паталогіі шыйкі маткі (ШМ) на аснове ўстанаўлення асаблівасцяў праяў эпідэмічнага працэсу генітальнай папіломавіруснай інфекцыі высокай канцэрагеннай рызыкі.

**Метады даследавання:** рэтраспектыўны эпідэміялагічны аналіз, мета-аналіз, даследаванне «выпадак – кантроль», анкетаванне, малекулярна-генетычны, цыталагічны, кольпаскапічны, гісталагічны, статыстычны метады.

**Атрыманыя вынікі і іх навізна.** Разлічана, што выкарыстанне з 2002 года дыягностыкі ВПЧ ВКР метадам ПЛР у Гомельскай вобласці прывяло да ўдвая больш інтэнсіўнага выяўлення прэінвазіўнага РШМ і больш частай дыягностыкі інвазіўнага РШМ на I стадыі, чым у Рэспубліцы Беларусь у цэлым. Выяўлена нізкая дасведчанасць аб РШМ і яго прафілактыцы сярод насельніцтва. Паказана высокая адчувальнасць метаду ПЛР у пошуку ВПЧ-асацыяванай паталогіі ШМ і разлічана эканамічная эфектыўнасць выкарыстання яго для выяўлення ДНК ВПЧ ВКР у дапаўненне да цыталагічнага даследавання на I этапе скрынінгу. Упершыню ўстаноўлена, што распаўсюджанасць ВПЧ ВКР сярод жанчын Гомельскай вобласці складае 35,6%, дамінуючы генатып – ВПЧ-16 (29,4%), другое месца займае рэдкі ў іншых рэгіёнах ВПЧ-56 (15,9%), сумарна частата цыркуляцыі ВПЧ-16 і 18 – 39,3%, а ВПЧ-16, 18, 31, 45 – 63,8%. Асноўнымі фактарамі павышанай рызыкі інфіцыравання ВПЧ ВКР з’яўляецца каінфіцыраванне іншымі інфекцыямі (ад 2,1 да 8,2 раза), цэрвіцыты (у 18,0 разоў), эрозіі і псеўдаэрозіі ШМ (у 5,0 разоў), больш за 6 палавых партнёраў у жанчын да 30 гадоў (у 4,0 разы).

**Выкарыстанне вынікаў:** распрацавана інструкцыя на метады «Алгарытм дыягностыкі і элімінацыі генітальнай папіломавіруснай інфекцыі высокай канцэрагеннай рызыкі», зацверджаная 16.03.2011 у МАЗ Рэспублікі Беларусь. Вынікі даследавання ўключаны ў метадычны дапаможнік «Эпідэміялагічныя аспекты папіломавіруснай інфекцыі і рака шыйкі маткі» і выкарыстоўваюцца ў навучальным працэсе Гомельскага дзяржаўнага медыцынскага ўніверсітэта.

**Галіна прымянення:** эпідэміялогія, гінекалогія, анкалогія.

## РЕЗЮМЕ

Волченко Алина Николаевна

### Эпидемиологическая характеристика папилломавирусной инфекции и профилактика ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки (на примере Гомельской области)

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР), факторы риска, заболеваемость раком шейки матки (РШМ).

**Объект исследования:** 1023 условно-здоровые женщины от 17 до 62 лет, проживающие в Гомельской области, канцер-регистр Республики Беларусь, 682 жителя Республики Беларусь из различных групп населения.

**Предмет исследования:** инфицированность ВПЧ ВКР, заболеваемость и смертность от РШМ, осведомленность о ВПЧ и профилактике РШМ.

**Цель исследования:** усовершенствовать систему профилактики ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки (ШМ) на основе установления особенностей проявлений эпидемического процесса генитальной папилломавирусной инфекции высокого канцерогенного риска.

**Методы исследования:** ретроспективный эпидемиологический анализ, мета-анализ, исследование «случай – контроль», анкетирование, молекулярно-генетический, цитологический, кольпоскопический, гистологический, статистический методы.

**Полученные результаты и их новизна.** Рассчитано, что внедрение с 2002 года диагностики ВПЧ ВКР методом ПЦР в Гомельской области привело к вдвое более интенсивному выявлению преинвазивного РШМ и более частой диагностике инвазивного РШМ на I стадии, чем в Республике Беларусь в целом. Выявлена низкая осведомленность о РШМ и его профилактике среди населения. Показана высокая чувствительность метода ПЦР в поиске ВПЧ-ассоциированной патологии ШМ и рассчитана экономическая эффективность его использования для выявления ДНК ВПЧ ВКР в дополнение к цитологическому исследованию на I этапе скрининга. Впервые установлено, что распространенность ВПЧ ВКР в популяции женщин Гомельской области составляет 35,6%, доминирующий генотип – ВПЧ-16 (29,4%), второе место занимает редкий в других регионах ВПЧ-56 (15,9%), суммарная частота циркуляции ВПЧ-16 и 18 – 39,3%, а ВПЧ-16, 18, 31, 45 – 63,8%. Основными факторами повышенного риска инфицирования ВПЧ ВКР является коинфицирование другими инфекциями (от 2,1 до 8,2 раз), цервициты (в 18,0 раз), эрозии и псевдоэрозии ШМ (в 5,0 раз), более 6 половых партнеров у женщин до 30 лет (в 4,0 раза).

**Использование результатов:** разработана инструкция на метод «Алгоритм диагностики и элиминации генитальной папилломавирусной инфекции высокого канцерогенного риска», утвержденная 16.03.2011 в МЗ Республики Беларусь. Результаты исследования включены в методическое пособие «Эпидемиологические аспекты папилломавирусной инфекции и рака шейки матки» и используются в учебном процессе Гомельского государственного медицинского университета.

**Область применения:** эпидемиология, гинекология, онкология.



## SUMMARY

**Volchenko Alina Nikolaevna**

### **Epidemiological characteristics of human papillomavirus infection and HPV-associated cervical pathology prevention (case study of Gomel region)**

**Keywords:** human papillomavirus of high carcinogenic risk (HPV HCR), risk factors, cervical cancer (CC) morbidity.

**Subject of study:** 1023 conditionally healthy women from 17 to 62 years old residing in Gomel region, Cancer Registry of the Republic of Belarus, 682 residents of the Republic of Belarus of different population groups.

**Scope of study:** infection HPV HCR, cervical cancer morbidity and mortality, awareness of HPV and cervical cancer prevention.

**Goal of study:** to improve the system of prevention of HPV-associated cervical pathology by stating particularities of epidemic process presentation of genital human papillomavirus infection of high carcinogenic risk.

**Study methods:** retrospective epidemiological analysis, meta-analysis, method of case-control studies, questionnaire, molecular genetic, cytological, colposcopic, histological, statistical methods.

**The obtained results and their novelty.** It is calculated that the introduction of PCR (polymerase chain reaction) diagnostics of HPV HCR in 2002 in Gomel region led to twice intensive preinvasive cervical cancer detection and more frequent diagnosis of invasive cervical cancer at stage I than in Belarus. Low awareness of cervical cancer and its prevention is revealed among the population. It is shown that there is high sensitivity of PCR method in the search of HPV-associated cervical pathology and economic efficiency of the use of PCR for the detection of DNA of HPV HCR in addition to the cytological study during stage I of cervical screening is calculated. First stated that the prevalence of HPV HCR in the female population in Gomel region is 35,6 %, the dominant genotype is HPV-16 (29,4%), rare in other regions HPV-56 is in the second place (15,9%), total frequency of HPV-16 and 18 circulation is 39,3%, and of HPV-16, 18, 31, 45 circulation – 63,8 %. Major factors that increase probability of HPV HCR carrier state are coinfection with other infections (from 2,1 to 8,2 times higher risk), cervicitis (18,0 times), cervical erosion and pseudoerosion (5,0 times), having more than 6 sexual partners at the age under 30 years old (4,0 times).

**Use of the results:** the instruction for the method «Algorithm of diagnostics and elimination of genital human papillomavirus infection of high carcinogenic risk» is worked out, it was approved in the Ministry of Health of Belarus on 16.03.2011. The results are included into the training manual «Epidemiological aspects of human papillomavirus infection and cervical cancer» and are used in the educational process of the Gomel State Medical University.

**Scope of use:** epidemiology, gynecology, oncology.

Подписано в печать 26.05.14. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».  
Ризография. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,53. Тираж 60 экз. Заказ 287.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.  
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.