

Диагностика предраковых и раковых заболеваний шейки матки у ВПЧ-позитивных женщин: оценка эффективности Digene-теста

Г.З. Лялина[✉], А.Г. Ящук, Р.М. Зайнуллина, О.Р. Мухамадеева, Е.М. Гареев

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

Аннотация

Обоснование. Рак шейки матки является одним из наиболее предотвратимых злокачественных новообразований у женщин, несмотря на это, наблюдается тенденция к росту этого заболевания. Основной причиной является низкая специфичность рутинных скрининговых тестов.

Цель. Оценить диагностическую значимость общепринятых тестов диагностики патологии шейки матки на основании данных Digene-теста.

Материалы и методы. Обработка полученных данных осуществлялась с применением пакета прикладных программ Statistica. В силу особенностей полученного материала использовались непараметрические методы, позволяющие работать с малыми выборками при чрезвычайной вариабельности данных, наличии артефактов и не требующие допущения о «нормальности» распределения. Для общей оценки зависимости исследуемого параметра от контролируемых факторов использовали ранговый дисперсионный анализ по Краскелу–Уоллису, а для сравнения отдельных выборок – критерий Манна–Уитни. При описании результатов использовали медианы (Me) и квартили (Q1 и Q3).

Результаты. В результате проведенного исследования обнаружена низкая эффективность кольпоскопии и цитологии, более высокая – оценки статуса в отношении вируса папилломы человека.

Заключение. Учитывая полученные нами данные, определение вирусной нагрузки информативно не всегда. Такой тест может использоваться как 2-й этап скрининга, для дальнейшего ведения пациентки необходимы дополнительные данные. Digene-test позволяет определить группу риска для последующего исследования.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, патология шейки матки, кольпоскопия, цитология, Digene-тест

Для цитирования: Лялина Г.З., Ящук А.Г., Зайнуллина Р.М., Мухамадеева О.Р., Гареев Е.М. Диагностика предраковых и раковых заболеваний шейки матки у ВПЧ-позитивных женщин: оценка эффективности Digene-теста. Гинекология. 2022;24(6):494–498. DOI: 10.26442/20795696.2022.6.201855

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

Diagnosis of premalignant and malignant cervix diseases in HPV-positive females: Digene test performance evaluation

Gul'nara Z. Ljalina[✉], Al'fiya G. Yashchuk, Raisa M. Zainullina, Olga R. Mukhamadeeva, Eugeny M. Gareyev

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Abstract

Background. Cervical cancer is one of the most preventable malignancies in females. However, there is an increasing trend of disease incidence mainly due to the low specificity of routine screening tests.

Aim. To assess the diagnostic value of standard tests for the diagnosis of cervix disorders based on the Digene test.

Materials and methods. The obtained data were processed using the Statistica software package. Due to the unique features of specimens obtained, non-parametric methods were used for small samples with extreme data variability and possible artifacts. These methods do not require an assumption of "normality" of distribution. Kruskal–Wallis rank analysis of variance and Mann–Whitney test for comparison of individual samples were used to estimate the relationship between the studied parameter and controlled factors. Median (Me) and quartiles (Q1 and Q3) were used in describing the results.

Results. The study found a low performance of colposcopy and cytology and a higher performance of status assessment for human papillomavirus.

Conclusion. Our findings indicate that viral load measurement is only sometimes informative. This test can be used as a stage 2 screening; additional data are needed for further patient management. Digene test helps to determine the risk group for a follow-up study.

Keywords: HPV, cervix disorders, colposcopy, cytology, Digene test

For citation: Ljalina GZ, Yashchuk AG, Zainullina RM, Mukhamadeeva OR, Gareyev EM. Diagnosis of premalignant and malignant cervix diseases in HPV-positive females: Digene test performance evaluation. Gynecology. 2022;24(6):494–498. DOI: 10.26442/20795696.2022.6.201855

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Лялина Гульнара Зилфировна – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: davlet_g@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7540-733X

Ящук Альфия Галимовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: alfiya_galimovna@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2026-7055

Зайнуллина Раиса Махмутовна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии с курсом Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО БГМУ. ORCID: 0000-0001-6323-4443

[✉]Gul'nara Z. Ljalina – Graduate Student, Bashkir State Medical University. E-mail: davlet_g@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7540-733X

Al'fiya G. Yashchuk – D. Sci. (Med.), Prof., Bashkir State Medical University. E-mail: alfiya_galimovna@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2026-7055

Raisa M. Zainullina – Cand. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University. ORCID: 0000-0001-6323-4443

Введение

Злокачественные новообразования (ЗНО) остаются актуальной проблемой здравоохранения не один год. В Российской Федерации в 2020 г. впервые выявлено 299 967 случаев ЗНО у женщин. Наибольший удельный вес в структуре онкологической заболеваемости женщин имеют ЗНО органов репродуктивной системы (39,9%), где рак шейки матки (РШМ) занимает 5-е место. Заболеваемость РШМ неуклонно растет и имеет тенденцию к омоложению. Примерно 604 000 случаев РШМ и 341 000 случаев смерти зарегистрировано в 2020 г. в мире. РШМ явился основной причиной смерти от рака у женщин в восточной, западной, средней и южной частях Африки [1].

Следует отметить, что РШМ наиболее предотвратим из всех злокачественных опухолей человека. Обусловлено это тем, что папилломавирусная инфекция играет ключевую роль в развитии предрака и РШМ. Практически во всех случаях РШМ в биоптате обнаруживается вирус папилломы человека (ВПЧ), это самая распространенная и наиболее изучаемая инфекция [2–5]. Тяжесть результатов в отношении развития РШМ зависит от того, насколько высок канцерогенный риск ВПЧ [6, 7].

На территории Российской Федерации в 2020 г. зарегистрировано 15 500 случаев РШМ, умерли 6193 женщины. При оценке динамики смертности от РШМ следует отметить стабилизацию показателя, в первую очередь это связано с улучшением программ первичной и вторичной профилактики, усовершенствованием диагностики и своевременным оперативным лечением. К сожалению, несмотря на это, уровень заболеваемости РШМ среди женщин молодого репродуктивного возраста растет, что требует совершенствования методов скрининга [1, 8].

Любой случай инвазивного рака есть результат упущенных возможностей диагностики и лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN) [9]. CIN в течение продолжительного времени предшествуют развитию РШМ, поэтому своевременное выявление CIN2 и -3, в том числе и преинвазивного рака, должно стать основной целью организованного скрининга и профилактики РШМ.

Снижение заболеваемости РШМ возможно путем устранения факторов риска, вакцинации и организации скрининга.

При CIN1 в 89% случаев отмечено, что процесс регрессирует, при CIN2 опасен прогресс заболевания (наблюдается в 22% случаев, у 5% женщин развивается инвазивный рак). При CIN3 малигнизация происходит более чем в 12% случаев [10]. Поэтому наиболее опасные CIN2 и -3 требуют тщательного наблюдения и контроля.

Существует связь между бактериальным вагинозом (БВ) и предраковыми поражениями шейки матки. У женщин с CIN распространенность БВ выше. При сочетании персистенции ВПЧ-инфекции и БВ риск развития предраковых трансформаций цервикального эпителия увеличивается в 1,5 раза [11–16]. Согласно многим наблюдениям РШМ развивается от 7 до 15 лет, но следует отметить, что спустя 2–4 года после сексуального дебюта в 15–16 лет, в очень молодом возрасте, 18–20 лет, может сформироваться клинически выраженный, даже запущенный, онкологический процесс. Такие процессы развиваются из-за нескольких

факторов: несформированного эпителия шейки матки, гормональных изменений в молодом возрасте, влияния поливалентной инфекции [17, 18].

В стратегию профилактики РШМ входят устранение факторов риска, вакцинация и массовый скрининг. Массовый ВПЧ-скрининг включает 2 этапа:

- 1-й – цитологическое обследование, ВПЧ-тест;
- 2-й – углубленная диагностика при выявлении патологии: кольпоскопия, прицельная биопсия или петлевая электроэксцизия, типирование ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с вирусной нагрузкой, определение маркеров p16, E7.

Цель исследования – оценить диагностическую значимость общепринятых тестов диагностики патологии шейки матки на основании данных Digene-теста.

Материалы и методы

Обработка полученных данных осуществлялась с применением пакета прикладных программ Statistica. В силу особенностей полученного материала использовались непараметрические методы, позволяющие работать с малыми выборками при чрезвычайной вариативности данных, наличии артефактов и не требующие допущения о «нормальности» распределения. Для общей оценки зависимости исследуемого параметра от контролируемых факторов использовали ранговый дисперсионный анализ по Краскелу–Уоллису, а для сравнения отдельных выборок – критерий Манна–Уитни. Соответственно при описании результатов использовали медианы (Me) и квартили (Q1 и Q3).

Методы обнаружения ВПЧ: ПЦР-диагностика и гибридационный анализ Hybrid Capture II Digene [19]. Digene HPV тест – выявление фрагментов ДНК ВПЧ (методом «гибридного захвата»). Также использовались анамнестический, микробиологический, цитологический, кольпоскопический, гистологический методы исследования.

Результаты

Обследованы женщины с положительным Digene-тестом, а также ВПЧ-позитивные из оппортунистического скрининга, всего 147 пациенток. Согласно Приказу №1130 скрининг на выявление ЗНО шейки матки включает ВПЧ-тест и цитологическое исследование мазка. В период набора материала мы работали в соответствии с Приказом №572, который не предусматривает взятие ВПЧ-теста. И в 2019 г. в своей работе мы использовали данные, полученные в результате проведения уникального пилотного проекта в нашей республике. Женщинам города Уфы в возрасте 30–39 лет был проведен Digene HPV тест. Digene HPV тест – это молекулярная технология фирмы Digene, благодаря методу «гибридного захвата» данная тест-система способна выявлять клинически значимую концентрацию ВПЧ ВКР.

Также проводились следующие методы исследования:

- анамнестический (сбор и обработка информации о родах, соматических заболеваниях, начале половой жизни женщины, семейном положении, количестве партнеров, курении и т.д.);
- микробиологический;

Мухамадеева Ольга Ринатовна – канд. мед. наук, доц. каф. общественного здоровья и организации здравоохранения с курсом Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО БГМУ. ORCID: 0000-0001-6731-8353

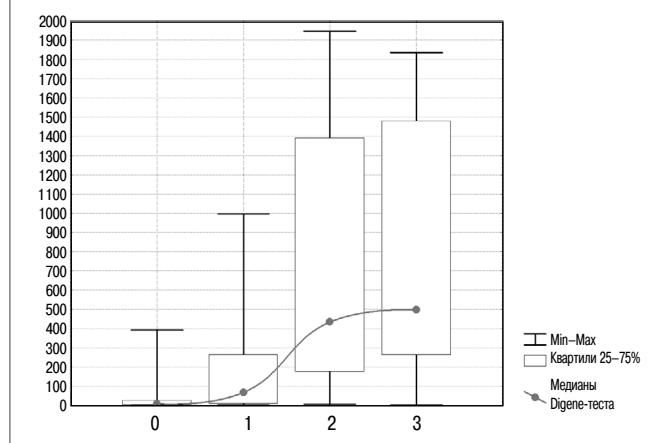
Гареев Евгений Мусинович – канд. биол. наук, доц., ст. науч. сотр. ФГБОУ ВО БГМУ. ORCID: 0000-0002-6561-0892

Olga R. Mukhamadeeva – Cand. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University. ORCID: 0000-0001-6731-8353

Eugeny M. Gareyev – Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Bashkir State Medical University. ORCID: 0000-0002-6561-0892

Рис. 1. Зависимость уровня Digene-теста от принадлежности пациенток к группам с нормальным, предраковым и раковым состоянием шейки матки по данным гистологического исследования. На оси абсцисс отмечены обозначения категорий пациенток по данным гистологического исследования: 0 – норма, 1 – хронический цервицит, 2 – дисплазия легкой и средней степени, 3 – дисплазия тяжелой степени и рак шейки матки. По оси ординат – значения Digene-теста.

Fig. 1. Relation of Digene test level to the patient's group of normal, premalignant, and malignant cervix status according to histological examination. The abscissa axis indicates the categories of patients according to the histological examination: 0 – normal; 1 – chronic cervicitis; 2 – mild to moderate dysplasia; 3 – severe dysplasia and cervical cancer. Digene test values are marked on the ordinate axis.



- цитологический;
- кольпоскопический;
- гистологический.

В настоящее время самым популярным методом обнаружения ВПЧ является ПЦР, что объясняется возможностью определять наличие вируса, проводить генотипирование и оценивать вирусную нагрузку. Одна из целей данной работы – оценка пригодности результатов Digene-теста для диагностики РШМ. В качестве технологии ВПЧ-тестирования использован метод гибридного захвата (digene HC2 HPV DNA Test), который заключается в связывании вирусной ДНК с РНК-зондом с последующим захватом полученного гибрида моноклональными антителами и хемилюминесцентной детекцией образуемых комплексов. В работе использован набор реагентов digene HC2 High-Risk HPV DNA Test (QIAGEN GmbH, Германия) для обнаружения *in vitro* 13 типов вируса ВКР (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) с определением суммарной вирусной нагрузки. Интенсивность свечения измерялась на люминометре и выражалась в условных единицах свечения (Relative Light Units) [20–23].

Предварительный обзор полученных данных показал, что результаты Digene-теста отличаются чрезвычайной вариабельностью и различия между максимальными и минимальными значениями достигают 3 порядков. В связи с этим прежде всего мы решили проверить, в какой мере данные этого теста детерминированы теми контролируемыми факторами, которые известны по результатам обследования пациенток, – возраст, методы контрацепции, число родов, число выкидышей и аборт, а также результаты кольпоскопического, цитологического обследования и исследования мазков. Как указывалось выше, из-за особенностей распределения значений Digene-теста (чрезвычайно высокая вариабельность и явное отличие от нормальности) все расчеты производились с применением непараметрических критериев.

Возрастные границы исследованного контингента пациенток составляли от 21 года до 62 лет при весьма неоднородном распределении в границах этого интервала. В этой связи все пациентки были разделены на 4 возрастных группы: от 20 до 30, от 30 до 35, от 35 до 40 и старше 40 лет. Ранговый дисперсионный анализ по Краскелу–Уоллису показал, что какой-либо существенной зависимости уровня значений Digene-теста от принадлежности пациенток к одной из возрастных групп нет ($\chi^2=1,9$; $p>0,58$). Не выявлено и каких-либо значимых различий при попарных сравнениях этих 4 возрастных групп по критерию Манна–Уитни ($p>0,28\div 0,67$) [24–27].

Проверка влияния на уровень Digene-теста использования контрацепции (рассматривались 4 категории: контрацепции не было, использовались презервативы, комбинированные оральные контрацептивы или внутриматочная спираль) методом Краскела–Уоллиса показала, что никакой связи между результатами теста и наличием/отсутствием контрацепции нет ($\chi^2=1,0$; $p>0,79$). То же имело место при проверке влияния на уровень данного теста количества родов, варьирующего от 0 до 5 ($\chi^2=3,1$; $p>0,67$), а также выкидышей ($\chi^2=1,1$, $p>0,57$) и аборт ($\chi^2=3,3$, $p>0,65$). Следовательно, эти факторы не оказывают существенного влияния на уровень значений Digene-теста и не могут рассматриваться как основная причина его чрезвычайно высокой вариативности.

Наиболее важным аспектом исследования была оценка возможности диагностики РШМ по данным Digene-теста. Прямым и точным указанием на наличие этого заболевания и его предвестников являлись результаты гистологического анализа, которые были распределены по 6 категориям: норма (13 случаев), хронический цервицит (17 случаев), дисплазия легкой степени (3 случая), дисплазия средней степени (5 случаев), дисплазия тяжелой степени (3 случая) и РШМ (8 случаев). При этом предварительный анализ показал, что в группе пациенток с нормальной гистологией и хроническим цервицитом имеют место единичные значения Digene-теста, которые превышали все прочие примерно на 2 порядка. Возникло предположение, что это либо артефакты, либо реальные значения, но обусловленные причинами, не связанными с возникновением РШМ. Для проверки данные во всех категориальных группах были «просеяны» с помощью критерия Шовене. В результате именно в первых 2 группах артефактными были признаны значения Digene-теста 899 и 2645, которые были элиминированы из выборки. Кроме того, в группах с дисплазией всех 3 степеней численность оказалась крайне малой для корректного статистического анализа. Чтобы повысить представительность этих групп, мы решили объединить легкую и среднюю степени дисплазии (в сумме 8 случаев) и тяжелую степень со случаями рака (в сумме 11), т.е. число категорий сократили до 4. Ранговый дисперсионный анализ по Краскелу–Уоллису показал, что, несмотря на сохраняющийся внутригрупповой разброс данных (особенно в группах с предраковым и раковым состоянием), зависимость уровня Digene-теста от принадлежности к сформированным 4 категориальным группам оказалась высоко значимой ($\chi^2=18,7$; $p<0,0004$). Как отмечено на рис. 1, наименьший уровень значений данного теста имел место у пациенток, состояние которых в данном контексте было оценено как «нормальное» – Me=13,9 (Q1=2,37; Q3=58,1). Эти значения были достоверно ниже ($Z=2,02$; $p<0,05$) и существенно ниже, чем при развитии хронического цервицита – Me=68,2 (Q1=9,14; Q3=266,5). При развитии дисплазии легкой и средней степени уровень Digene-теста оказался многократно выше – Me=435 (Q1=176,4; Q3=1392,3) и значимо отличался от 2 первых групп ($p<0,0001$ и $p<0,04$ соответственно). При развитии тяжелой дисплазии и РШМ уровень Digene-теста

тоже оказался выше – $Me=499$ ($Q1=262$; $Q3=1480$), но различия с предыдущей группой оказались все-таки незначимыми ($Z=0,27$; $p>0,82$) [28].

Следовательно, можно утверждать, что, несмотря на чрезвычайную вариабельность Digene-теста, при развитии РШМ или предраковых состояний его значения достоверно смещаются в область более высоких, чем в норме или при развитии цервицита. Однако из-за хорошо заметного существенного перекрытия границ вариации значений теста во всех группах однозначно связать конкретное его значение с тем или иным состоянием пациенток не представляется возможным. Кроме того, из-за малочисленности предраковых и раковых случаев невозможно корректно оценить вероятность появления в этих группах высоких или низких значений Digene-теста.

Представляла интерес проверка «отклика» уровня Digene-теста на результаты других диагностических процедур, отражающих риск развития РШМ, хотя более косвенным образом.

Результаты кольпоскопии были разделены на 5 категорий: нормальная картина, доброкачественная, неспецифическая, аномальная и подозрение на инвазию. Критерий Краскела–Уоллиса показал, что принадлежность к этим категориям влияет на уровень Digene-теста незначимо ($\chi^2=6,78$; $p>0,14$), причем незначимыми ($Z=1,6$; $p>0,1$) оказались различия между полярными состояниями: нормальная картина и подозрение на инвазию.

Такие же оценки были осуществлены для результатов мазка, разделенного на 3 типа, – нормоценоз, промежуточный тип, неспецифический вагинит. Зависимость уровня Digene-теста от принадлежности пациентов к этим категориям оказалась совершенно несущественной ($\chi^2=0,3$; $p>0,90$).

Результаты цитологического исследования были разделены на 6 категорий: без особенностей (норма), неспецифический вагинит, цервицит, CIN1, 2, 3. Однако 60 (72%) из 83 случаев относились к категории «без особенностей» – условное обозначение «нулевая», а остальные распределены по прочим 5 категориям в количестве от 2 до 7, т.е. нерепрезентативно. Поэтому неспецифический вагинит и цервицит были объединены в одну группу (условное обозначение «первая» – 10 случаев), а CIN1, 2 и 3 – в другую (13 случаев). Влияние принадлежности пациенток к этим группам не оказывало значимого влияния на уровень Digene-теста ($\chi^2=5,2$; $p>0,07$). Тем не менее, как показано на рис. 2, по мере развития воспалительных процессов уровень Digene-теста в сравнении с нормой возрастает – $Me=196,3$ ($Q1=72,5$; $Q3=911,9$) при развитии неспецифического вагинита и цервицита и $Me=241,7$ ($Q1=105,5$; $Q3=968$) при CIN против $Me=39,4$ ($Q1=5,6$; $Q3=473$) в норме, но незначимый ($Z=3,4$; $p<0,001$) рост имел место только в случае развития CIN. При этом между двумя последними группами значимых и, как показано выше, существенных различий нет ($Z=0,3$; $p>0,76$).

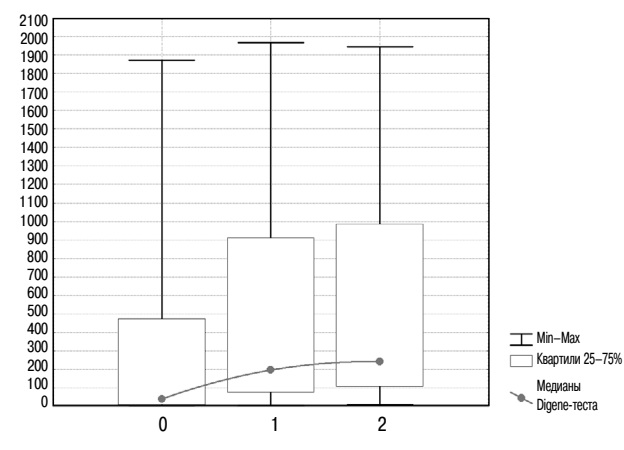
Заключение

При развитии РШМ значения Digene-теста достоверно смещаются в область более высоких, чем в норме, однако однозначно связать его конкретные значения с нормой или развитием рака невозможно.

Проверка влияния на уровень Digene-теста использования контрацепции показала, что никакой связи между результатами теста и наличием/отсутствием контрацепции нет. Такой же результат мы видим при проверке влияния числа родов, а также выкидышей и абортов. Следовательно, эти факторы не оказывают существенного влияния на уровень значений Digene-теста и не могут рассматриваться как основная причина его чрезвычайно высокой вари-

Рис. 2. Зависимость уровня Digene-теста от принадлежности пациенток к группам с нормальным, предраковым и раковым состоянием шейки матки по данным цитологического исследования. По оси абсцисс отмечены категории пациенток по данным цитологического исследования: 0 – без особенностей (норма), 1 – неспецифический вагинит и цервицит, 2 – CIN1, 2, 3. По оси ординат – значения Digene-теста.

Fig. 2. Relation of Digene test level to the patient's group of normal, premalignant, and malignant cervix status according to cytological examination. The abscissa axis indicates the categories of patients according to the cytological examination: 0 – unremarkable (normal); 1 – nonspecific vaginitis and cervicitis, 2 – CIN1, 2, 3. Digene test values are marked on the ordinate axis.



тивности. Изучение результатов кольпоскопической картины и вирусной нагрузки также не показало достоверной связи. По данным цитологического обследования уровень Digene-теста в сравнении с «нормой» возрастает, но значимый рост имел место только в случае развития CIN. Цитологическое исследование материала показало, что, несмотря на чрезвычайную вариабельность Digene-теста, при развитии РШМ или предраковых состояний значения теста достоверно смещаются в область более высоких.

Таким образом, учитывая полученные нами данные, определение вирусной нагрузки информативно не в 100% случаев. Такой тест может использоваться как 2-й этап скрининга, для дальнейшего ведения пациентки необходимы дополнительные данные. Digene-тест позволяет определить группу риска для последующего исследования.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021 [Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2020 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii, 2021 (in Russian)].
2. Dalstein V, Bory J, Graesslin O, et al. Human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening. Basel: Karger, 2006.
3. Cuzick J, Clavel C, Petry K-U, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer*. 2006;119(5):1095-101. DOI:10.1002/ijc.21955
4. Zur Hausen H. Papillomaviruses Causing Cancer: Evasion From Host-Cell Control in Early Events in Carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(9):690-8. DOI:10.1093/jnci/92.9.690
5. Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака. Клинические рекомендации (протоколы диагностики и ведения больных). РОАГ. Утв. МЗ РФ от 02.11.2017. №15-4/10/2/-76-76. М., 2017 [Dobrokachestvennye i predrakovyie zabolevaniia sheiki matki s pozitsii profilaktiki raka. Klinicheskie rekomendatsii (protokoly diagnostiki i vedeniia bol'nykh). ROAG. Utv. MZ RF ot 02.11.2017. №15-4/10/2/-76-76. Moscow, 2017 (in Russian)].
6. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002;55(4):244-65. DOI:10.1136/jcp.55.4.244
7. Маклецова С.А., Рябинкина Т.С. Связь бактериального вагиноза и предраковых/раковых заболеваний шейки матки. *StatusPraesens*. 2013;5:44 [Makletsova SA, Riabinkina TS. Sviaz' bakterial'nogo vaginoza i predrakovykh/rakovykh zabolevaniy sheiki matki. *StatusPraesens*. 2013;5:44 (in Russian)].
8. Серов В.Н., Твердикова М.А., Тютюнник В.Л. Папилломавирусная инфекция гениталий: основные принципы лечения. *Русский медицинский журнал*. 2010;18(19):1170-3 [Serov VN, Tverdikova MA, Tiutiunnik VL. Papillomavirusnaia infektsiia genitalii: osnovnye printsipy lecheniia. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2010;18(19):1170-3 (in Russian)].
9. Forsum U, Holst E, Larsson PG, et al. Bacterial vaginosis – a microbiological and immunological enigma. Review article. *APMIS*. 2005;113(2):81-90. DOI:10.1111/j.1600-0463.2005.apm1130201.x
10. Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Кузнецов И.Н., и др. Рак шейки матки: проблемы профилактики и скрининга в Российской Федерации. *Доктор.Ру*. 2019;11(166):50-4 [Ashrafyan LA, Kiselev VI, Kuznetsov IN, et al. Cervical cancer: issues with prevention and screening in the Russian Federation. *Doctor.Ru*. 2019;11(166):50-4 (in Russian)]. DOI:10.31550/1727-2378-2019-166-11-50-54
11. Ferris DG, Litaker MS. ASCUS/L SIL Triage Study (ALTS) Group. Colposcopy quality control by remote review of digitized colposcopic images. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(6):1934-41. DOI:10.1016/j.ajog.2004.06.107
12. de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(7):453-59. DOI:10.1016/S1473-3099(07)70158-5
13. Soares LC, Braz FLTA, Araújo AR, Oliveira MAP. Association of sexually transmitted diseases with cervical ectopy: a systematic review. *Sex Transm Dis*. 2019;46(7):452-7. DOI:10.1097/OLQ.0000000000000992
14. Gillet E, Meys JFA, Verstraelen H, et al. Bacterial vaginosis is associated with uterine cervical human papillomavirus infection: a meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2011;11(1):10. DOI:10.1186/1471-2334-11-10
15. Ящук А.Г., Рахматуллина И.Р., Зайнуллина Р.М., и др. Разнообразие типов вируса папилломы человека в популяции женщин г. Уфы. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2019;14(2):25-9 [Yashchuk AG, Rakhmatullina IR, Zainullina RM, et al. The diversity of human papillomavirus types in the female population of Ufa. *Bashkortostan Medical Journal*. 2019;14(2):25-9 (in Russian)].
16. Камоева С.В., Савченко Т.Н., Абаева Х.А., и др. Нормализация состояния микробиоценоза влагалища для профилактики инфекционно-воспалительных осложнений после влагалищных операций по поводу пролапса внутренних половых органов. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2012;12(5):79-83 [Kamoeva SV, Savchenko TN, Abaeva KhA, et al. Normalization of vaginal microbiocenosis for the prevention of infectious and inflammatory complications after vaginal surgery for internal genital prolapse. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2012;12(5):79-83 (in Russian)].
17. Ахметгалеева А.Ф., Султанова Р.И., Машков О.И., и др. Ранняя диагностика рака шейки матки в Республике Башкортостан: пилотный проект. *Медицинская генетика*. 2020;19(6):47-8 [Akhmetgaleeva AF, Sultanova RI, Mashkov OI, et al. Early diagnosis of cervical cancer in the Republic of Bashkortostan: a pilot project. *Medical Genetics*. 2020;19(6):47-8 (in Russian)].
18. Мусин И.И., Зайнуллина Р.М., Попова Е.М., Нафтулович Р.А. Современные принципы лечения женщин с пролапсом тазовых органов и патологией шейки матки. *Практическая медицина*. 2016;1(93):76-9 [Musin II, Zainullina RM, Popova EM, Naftulovich RA. Modern principles of treatment of women with pelvic prolapse and cervix uteri pathology. *Prakticheskaia meditsina*. 2016;1(93):76-9 (in Russian)].
19. Шаргородская А.В., Бебнева Т.Н. Цервициты, ассоциированные с папилломавирусной инфекцией: прогнозирование и выбор тактики ведения пациенток. *РМЖ. Мать и дитя*. 2019;2(2):143-7 [Shargorodskaya AV, Bebeva TN. Cervicitis associated with papillomavirus infection: prediction and management strategy choice. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2019;2(2):143-7 (in Russian)].
20. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р., Коган Е.А., и др. Новые возможности ранней диагностики и профилактики ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки. *Медицинский Совет*. 2015;(XX):72-7 [Prilepskaia VN, Bayramova GR, Kogan EA, et al. New options for early diagnosis and prevention of HPV-associated cervical lesions. *Medical Council*. 2015;(XX):72-7 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2015-XX-72-77
21. Phillips S, Garland SM, Tan JH, et al. Comparison of the Roche Cobas® 4800 HPV assay to Digene hybrid capture 2, Roche linear array and roche amplicor for detection of high-risk human papillomavirus genotypes in women undergoing treatment for cervical dysplasia. *J Clin Virol*. 2015;62:63-5. DOI:10.1016/j.jcv.2014.11.017
22. Шипулина О.Ю., Романюк Т.Н., Лешкина Г.В. Выявление патологии шейки матки в традиционной цитологии при использовании совместного ВПЧ-ПАП-теста. М.: Молекулярная диагностика, 2017. [Shipulina OYu, Romaniuk TN, Leshkina GV. Vyivlenie patologii sheiki matki v traditsionnoi tsitologii pri ispol'zovanii sovmestnogo VPCh-PAP-testa. Moscow: Molekuliarnaia diagnostika, 2017 (in Russian)].
23. World Health Organization. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer: inform bulletin [Internet]. 2018. Available at: [www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/humanpapillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](http://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/humanpapillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer). Accessed: 23.09.2022.
24. Балпанова Г.Т., Бижигитова Б.Б. Хроническое воспаление и рак. *Вестник КазНМУ*. 2017;4:424-6 [Balpanova GT, Bizhigitova BB. Khronicheskoe vospalenie i rak. *Vestnik KazNMU*. 2017;4:424-6 (in Russian)].
25. Глант С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998 [Glants S. Mediko-biologicheskaiia statistika. Moscow: Praktika, 1998 (in Russian)].
26. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2002 [Rebrova OYu. Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA. Moscow: MediaSfera, 2002 (in Russian)].
27. Тейлор Дж. Введение в теорию ошибок. М.: Мир, 1986 [Teilor Dzh. Vvedenie v teoriiu oshibok. Moscow: Mir, 1986 (in Russian)].
28. Холлендер М., Вульф Д. Непараметрические методы статистики. М.: Финансы и статистика, 1983 [Khollender M, Vulf D. Neparametricheskie metody statistiki. Moscow: Finansy i statistika, 1983 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.05.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.12.2022