

Рандомизированное исследование в Нигерии по оценке приемлемости самостоятельного взятия образцов для проведения скрининга рака шейки матки по наличию ДНК ВПЧ

Fatima Modibbo^{1*}, K. C. Iregbu¹, James Okuma², Annemiek Leeman³, Annemieke Kasius³, Maurits de Koning³, Wim Quint³ и Clement Adebamowo^{4,5}

Аннотация

Актуальность темы: Частота рака шейки матки и смертность от него в странах Африки южнее Сахары остается высокой в силу ряда факторов, включающих низкий уровень скрининга рака шейки матки. Самостоятельное взятие образцов из влагалищной части шейки матки для тестирования на ДНК ВПЧ может быть эффективным методом, позволяющим увеличить охват скринингом рака шейки матки в странах Африки южнее Сахары и в труднодоступных группах населения в развитых странах. Мы изучили, может ли самостоятельное взятие образцов из влагалищной части шейки матки для тестирования на ДНК ВПЧ привести к увеличению охвата скринингом по сравнению со взятием образцов в кабинете у врача. Кроме того, мы сравнили качество образцов, взятых в рамках обоих подходов, при их использовании для генотипирования ВПЧ.

Методы: Мы провели рандомизированное исследование среди населения в полугородском районе Абуджи в Нигерии, охватившее 400 женщин в возрасте от 30 до 65 лет, отнесенных либо в группу взятия образцов в клинике, либо в группу самостоятельного взятия образцов. Мы сравнили охват скринингом рака шейки матки в 2 группах и оценили концентрацию человеческой ДНК в образцах путем измерения уровней гена РНКазы Р с помощью кПЦР. Выявление ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска и генотипирование проводили с помощью системы GP5+/6+ Luminex.

Результаты: Большинство участниц в группе самостоятельного взятия образцов (93 %, 185/200) представили свои образцы, в то время как лишь 56 % (113/200) тех, кто был приглашен в клинику для взятия образцов, пришли туда и были обследованы в период проведения исследования (значение $p < 0,001$). Человеческую геномную ДНК обнаружили у всех участниц, за исключением пяти (1,7 %), все они из группы самостоятельного взятия образцов. Распространенность образцов с ВПЧ высокого риска в исследуемой популяции составляла 10 %, при этом наиболее часто встречались типы 35, 52 и 18.

Выводы: Наше исследование показало, что самостоятельное взятие образцов значительно увеличивает применение теста на ДНК ВПЧ для скрининга рака шейки матки в данной популяции женщин, и что взятые образцы подходили для выявления и генотипирования ВПЧ. Программы скрининга рака шейки матки, которые включают в себя самостоятельное взятие образцов и тесты на ДНК ВПЧ, целесообразны и значительно повышают охват скринингом на рак шейки матки в странах Африки южнее Сахары.

Ключевые слова: Вирус папилломы человека, самостоятельное взятие образцов, рандомизированное исследование, рак шейки матки, скрининг

Общая информация

Рак шейки матки занимает четвертое место по распространенности среди женщин в мире; согласно оценкам, в 2012 г. было диагностировано 528 000 новых случаев и отмечено 266 000 смертей [1]. Более 85 % новых случаев выявляют в странах с низким и средним доходом, и ожидается, что частота новых случаев за следующие 10 лет возрастет на 5 % [2]. Это вторая по частоте диагностики злокачественная опухоль и ведущая причина смерти от онкологических заболеваний у женщин в странах Африки южнее Сахары [2]. Стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости для рака шейки матки в Нигерии в 2012 г. составлял 34,5/100 000 населения [3].

Заболеваемость раком шейки матки и смертность от него в развитых странах заметно снизились благодаря широкой доступности скрининга рака шейки матки [4]. Эти программы скрининга изначально базировались на цитологическом исследовании мазков с шейки матки, однако все чаще применяются тесты, основанные на выявлении ДНК ВПЧ. В противоположность этому, в странах с низким и средним доходом скрининг рака шейки матки не так успешен вследствие ряда факторов, включающих в себя низкий уровень осведомленности, затраты, культурные барьеры и отсутствие программ скрининга [5–7].

Изучался ряд подходов, направленных на обеспечение скрининга рака шейки матки в странах с низким и средним доходом. Скрининг на основе цитологического исследования неэффективен, поэтому все шире оцениваются другие методы, такие как визуальный осмотр с использованием уксусной кислоты и тестирование на ДНК ВПЧ [8, 9]. В исследованиях было показано, что у женщин, которые, по крайней мере, один раз в течение жизни прошли скрининг рака шейки матки посредством теста на ДНК ВПЧ, риск развития поздних стадий рака шейки матки и смерти от рака шейки матки значительно снижается [8, 10].

Препятствия к внедрению скрининга рака шейки матки в странах с низким и средним доходом, такие как затраты на мед. обслуживание, отсутствие соответствующей инфраструктуры и менталитет медицинских работников, можно преодолеть, используя самостоятельное взятие образцов с влажной части шейки матки женщинами в сочетании с тестами на ДНК ВПЧ [11]. Вместе с обеспечением эффективных способов доставки образцов в лабораторию, возвращения результатов и незамедлительного лечения, такие методы скрининга могут устранить многие из проблем, связанных со скринингом рака шейки матки в странах с низким и средним доходом [12]. Срочно необходимо разработать рентабельные методы скрининга рака шейки матки, основанные на выявлении ДНК ВПЧ, которые подразумевают минимум визитов к врачу.

В данном исследовании мы сравнили образцы, взятые самостоятельно дома, с образцами, взятыми в клинике медицинскими работниками, для тестирования на ДНК ВПЧ в рамках скрининга рака шейки матки в полугородском районе Абуджи, Нигерия. Мы оценили качество взятых образцов, чтобы удостовериться в том, что самовзятые образцы подходят для теста на ДНК ВПЧ и генотипирования ВПЧ.

Методы

Условия проведения и участницы

Мы случайным образом выбрали из трех полугородских районов Абуджи, столицы Нигерии, район Кару со сравнительно гетерогенным населением с точки зрения социально-экономического статуса, легким доступом в больницы для взятия образцов медицинскими работниками и работающей почтовой службой, так что женщины, самостоятельно взявшие у себя образцы, имели возможность отослать их в нашу лабораторию почтой. Население района Кару в 2006 г. составляло примерно 205 477 человек [13].

Вовлечение населения района в исследование

Для вовлечения населения района Кару в исследование мы встретились с главой района и членами его совета, объяснили им суть исследования и попросили разрешение на работу среди населения. После того как разрешение было дано, мы встретились с основными религиозными и духовными лидерами района и организовали встречу со всеми членами сообщества, где изложили им обоснование и методы проведения исследования. Мы также посетили все религиозные и культурные собрания, которые проходили в районе за период исследования, и пригласили для участия в исследовании всех женщин в возрасте от 30 до 65 лет.

Включение в исследование и рандомизация

В период с февраля по май 2014 г. всех женщин, заинтересовавшихся исследованием, приглашали встретиться с группой, проводящей исследование, во дворце Короля, расположенном в центре района. Критериями включения были: женщины в возрасте от 30 до 65 лет, живущие или работающие в районе Кару, которые не планируют покинуть сообщество в следующие 6 месяцев. Мы исключали беременных, женщин, планирующих переезд в следующие шесть месяцев, ВИЧ-положительных женщин, женщин с кровотечением из шейки матки по неизвестной причине, женщин с наличием в анамнезе гистерэктомии, психических заболеваний или рака шейки матки. Все женщины предоставили письменное информированное согласие.

После того как согласие было дано, всем женщинам было рассказано о раке шейки матки, его факторах риска, исследовательском проекте, процедуре взятия образца и рандомизации. Мы создали список случайных чисел и разбили женщин на 2 группы. Содержащиеся в списке 200 нечетных чисел были присвоены женщинам из группы самостоятельного взятия образцов, а 200 четных чисел — женщинам из группы взятия образцов в клинике. Женщин последовательно относили либо в группу взятия образцов в клинике, либо в группу самостоятельного взятия образцов по мере их включения в исследование и получения согласия. Женщинам, рандомизированным в группу самостоятельного взятия образцов, выдавали набор для самостоятельного взятия образцов и инструкции по

его применению, а женщинам, рандомизированным в группу взятия образцов в клинике, назначали время посещения клиники.

Процедура исследования

Всем женщинам, включенным в исследование, специально обученная медицинская сестра давала заполнить опросник на языке, который они понимали. В опроснике содержались вопросы относительно социально-демографических характеристик, сексуального здоровья и поведения, акушерско-гинекологического анамнеза, наличия заболеваний влагалища, а также участия в скрининге на рак шейки матки в прошлом. Показатели, включенные в данное исследование, были отобраны из PhenX, версия 5.5 от 31 июля 2013 г.

Взятие образцов

Женщинам в группе взятия образцов в клинике мазок из влагалищной части шейки матки брали в Национальной больнице Абуджи, Клиника по скринингу рака шейки матки. Это делалось обученными медицинскими сестрами посредством сухого флок-тампона (Copan Diagnostics INC CA USA).

Участницы в группе самостоятельного взятия образцов использовали сухие флок-тампоны для взятия мазков с влагалищной части шейки матки дома, после чего вкладывали их в конверты с заранее наклеенной маркой, предоставленные нами. Они могли отослать конверт почтой или опустить его в условленных местах сбора внутри района, либо в Национальной больнице Абуджи.

Мы отсылали результаты тестов на ДНК ВПЧ участницам посредством текстовых сообщений на их мобильные телефоны и приглашали тех, у кого был получен положительный результат теста на ВПЧ, вернуться для лечения и последующего наблюдения.

Лабораторные анализы

До проведения анализа тампоны хранили при -80°C в Биохранилище Нигерийского института вирусологии человека. Лабораторный анализ проводили в Диагностической лаборатории DDL, Рийсвик, Нидерланды. Материал с тампонов суспендировали в 3 мл физиологического раствора с фосфатным буфером (PBS). ДНК выделяли из 750 мкл суспензии посредством системы для выделения ДНК EasyMAG NucliSens (BioMérieux, Boxtel, Нидерланды) [14]. Выделенную ДНК элюировали в 100 мкл промывочного буфера 3. В каждом цикле выделения ДНК использовались положительные и отрицательные контроли для наблюдения за процессом выделения. Выявление и генотипирование ВПЧ проводили с помощью системы GP5+/6+ ПЦР-ИФА с генотипированием по LMNX в соответствии с инструкциями производителя (набор для генотипирования по LMNX HPV GP HR, Labo Bio-medical Products, Рийсвик, Нидерланды) [15]. Для каждой GP5+/6+ ПЦР использовали аликвоту выделенной ДНК объемом 10 мкл. Для измерения концентрации человеческой ДНК проводили количественную ПЦР в реальном времени, выявляя фрагмент длиной 65 пар оснований из гена РНКазы Р. Выявление гена РНКазы Р служило мерой контроля качества полученного образца [16]. Пять микролитров выделенной ДНК добавляли к 20 мкл смеси для ПЦР, и проводили амплификацию, используя систему для ПЦР в реальном времени Bio-Rad CFX96 (Bio-Rad Inc. Беркли, Калифорния, США). Определение числа копий гена РНКазы Р в каждом образце проводили, сравнивая наблюдаемый цикл количественного определения (Cq) образца со значениями Cq для стандартных кривых с известными концентрациями человеческой ДНК (т. е. 300 000, 30 000, 3000, 300 и 100 гаплоидных геномных эквивалентов (ГГЭ) на одну ПЦР). При каждой ПЦР использовали положительные и отрицательные контроли. Образцы считались недействительными, если результат анализа на РНКазу Р был отрицательным (значения Cq > 40).

Конечные точки

Основной конечной точкой служил охват скринингом рака шейки матки посредством тестов на ДНК ВПЧ, который мы определяли как процент женщин, завершивших процедуру скрининга, относительно всех женщин, включенных в каждую из групп в ходе периода исследования. Период исследования составлял один месяц после завершения процедуры включения в исследование. Мы оценивали также вторичные конечные точки, включая прогностические факторы приемлемости скрининга и предпочтение самостоятельного взятия образца. Каждый тампон исследовали в отношении наличия и типов ВПЧ высокого риска, а также определяли концентрацию человеческой ДНК.

Анализ данных

Анализ проводили на выборке всех рандомизированных пациенток в соответствии с назначенным способом взятия. Женщин, которые соглашались на скрининг любого типа (самостоятельное взятие образцов или взятие образцов в клинике), учитывали как положительный результат в группе, к которой они были рандомизированы, независимо от того, какой метод они в конечном счете использовали для скрининга.

Данные исследования собирали и обрабатывали посредством электронной системы сбора данных REDCap, базирующейся в Нигерийском институте вирусологии человека [17]. Для обеспечения высокого качества данных использовали логический контроль и протоколы валидации. Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программного обеспечения STATA версии 12 (StataCorp, College Station, Техас, США). Для описания непрерывных переменных использовали средние и стандартные отклонения, а

категориальные переменные выражали как частоты и проценты. Социально-экономический статус рассчитывали посредством метода основных компонент по данным Индекса благосостояния, как описано ранее [18].

Для оценки прогностических факторов охвата скринингом, включая исходные характеристики и предшествующую осведомленность о раке шейки матки, использовали модели логистической регрессии. Рассчитывали отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительные интервалы (ДИ). Связь считалась статистически значимой при значении $p \leq 0,05$. Мы использовали различия в средних концентрациях человеческой ДНК, определенные с помощью *t*-критерия Стьюдента, для того, чтобы определить эффективность взятия мазков. Образцы, в которых не было РНКазы Р (значения $C_q > 40$), исключали из анализа данных.

Мы получили одобрение комитета по этике Национальной больницы Абуджи (номер одобрения NHA/EC/238/20) на проведение данного исследования.

Роль источника финансирования

Спонсор исследования не участвовал в разработке его дизайна, сборе данных, их анализе, интерпретации и в составлении отчета. Координатор статьи имел полный доступ ко всем данным, использовавшимся в данном исследовании, и принимал окончательное решение о представлении статьи к публикации.

Результаты

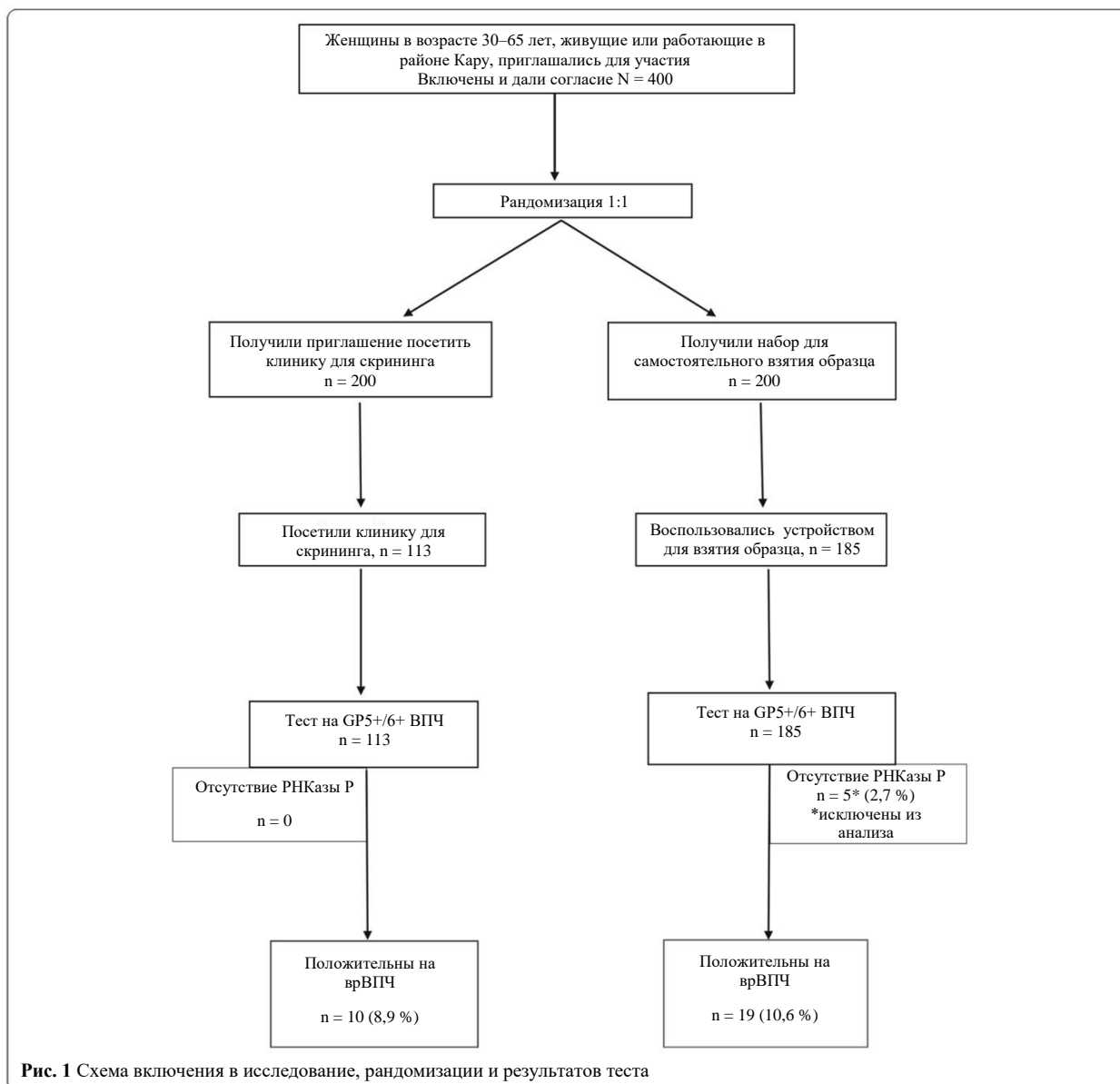
Мы набрали в исследование 400 женщин, давших свое согласие. На рисунке 1 представлен дизайн исследования и женщины, которые приняли в нем участие. Средний (SD) возраст женщин составлял 40,8 (1,3) лет. Большинство участниц (337, 84,3 %) относились к возрастной группе 30–49 лет, 328 (82 %) были замужем и 331 (82,8 %) были христианками. Около половины (199, 49,8 %) участниц имели высшее образование и 212 (53 %) принадлежали к среднему социально-экономическому классу. Около 47 % (188/400) женщин, включенных в исследование, слышали о раке шейки матки (таблица 1). Из них 45 % слышали об этом заболевании по телевизору, 22,5 % — из личных сообщений, 17,6 % — от медицинского работника, 17,1 % — из других видов средств массовой информации и 8 % узнали о нем из церковных просветительских программ. Подавляющее большинство участниц, 98,8 % (395/400), никогда не проходили скрининг на рак шейки матки. Причины этого включали отсутствие доступа к возможности скрининга (49,7 %), нехватку времени (8,7 %), финансовые затруднения (7,2 %), отсутствие информации о скрининге (6,2 %) и длительные очереди в больницах (3,6 %).

В общей сложности 75 % (298/400) женщин завершили скрининг рака шейки матки в период исследования. Большинство женщин в группе самостоятельного взятия образцов, 93 % (185/200), завершили скрининг, в то время как только 56 % (113/200) женщин, которых пригласили в больницу, завершили скрининг в период проведения исследования ($p < 0,001$). Все 185 (100 %) самостоятельно взятых мазков были предоставлены не позднее чем через 24 ч после взятия образца с влажной части шейки матки в специально предназначенный для этого ящик в районе, где проводилось исследование. Большинство женщин в группе самостоятельного взятия образцов выбрали этот вариант, потому что сочли его удобным (84,3 %, 156/185), а 10,3 % (19/185) — потому, что не доверяли почте, боясь, что она не доставит мазки надежно и своевременно. Большинство женщин (95,2 %, 177/185) считали, что устройство для самостоятельного взятия образцов легко использовать, однако 4,3 % (8/185) сочли, что его трудно применять; 83,2 % (154/185) предпочли бы в будущем использовать такое устройство, а не обращаться для взятия образца в клинику (таблица 2). Не было найдено связи между возрастом, профессией, семейным положением, знанием о раке шейки матки, уровнем образования, социально-экономическим статусом и участием в скрининге (таблица 3).

Медианы (IQR) концентраций ДНК в мазках, взятых самостоятельно ($n = 185$) и в клинике ($n = 113$), составляли 10,5 (2,81–27,68) и 6,6 (2,37–11,80), соответственно. Наблюдалось статистически значимое различие в концентрациях ДНК между самостоятельно взятыми и взятыми в клинике образцами ($p = 0,003$).

Из 298 полученных образцов 29 (10 %) были положительны в отношении вРВПЧ. Распространенность инфекции вРВПЧ у женщин в группе самостоятельного взятия образца составляла 8,9 % (19/185), а среди женщин, у которых образцы брал медицинский работник, она составляла 10,3 % (10/113). Эти различия не были статистически значимыми ($p = 0,84$). Распространенность инфекции вРВПЧ составляла 8,5 % у женщин в возрастной группе 30–39 лет, 12,4 % у женщин 40–49 лет и 6,4 % у женщин в возрасте 50 лет и старше. Среди 29 женщин с положительным результатом теста на вРВПЧ средний (SD) возраст на момент первого полового контакта составлял 20,2 (6,4) лет по сравнению с 20,3 (4,3) лет среди женщин без вРВПЧ. Не было найдено связи между положительным результатом теста на вРВПЧ и социально-экономическим статусом ($p = 0,29$) или наличием ожирения ($p = 0,69$). Возраст, религия, семейное положение, применение гормональных контрацептивов и использование спринцевания влагалища не оказывали статистически значимого влияния на риск инфекции вРВПЧ. Ни одна из положительных по вРВПЧ женщин не курила, и 89,7 % (26/29) сообщали, что в последние 12 месяцев у них был только один половой партнер.

Большинство женщин с инфекцией вРВПЧ (24, 82,8 %) были инфицированы одним вирусом, всего было выявлено 11 типов вируса (рис. 2), у 3 (10,3 %) имелась инфекция несколькими типами вируса, а именно 16 и 18, 35 и 56 и 35, 56 и 58, а в 2 случаях (6,1 %) инфекцию классифицировать не удалось, и вирус был обозначен как «тип X» (рис. 2). Типы вируса 35 (18,2 %), 52 (18,2 %) и 18 (12,2 %) были преобладающими типами вРВПЧ в данном исследовании. Тип 16 были найдены только у одной (3,0 %) участницы.



Обсуждение

В данном исследовании мы выявили, что значительно большее число женщин в группе самостоятельного взятия образцов завершили скрининг рака шейки матки посредством теста на ДНК ВПЧ по сравнению с женщинами, которых приглашали в клинику для взятия образцов медицинскими работниками. Наши результаты говорят о том, что самостоятельное взятие образцов является работающим методом повышения охвата скринингом на рак шейки матки в странах с низким и средним доходом. О сходных высоких частотах ответа при самостоятельном взятии образца сообщалось в Уганде и Камеруне [19, 20]. В развитых странах, где доступны организованные программы скрининга, было показано, что самостоятельное взятие образцов повышает частоту скрининга рака шейки матки у женщин, которые не проходят регулярный скрининг у врача [21]. Хотя женщины в группе самостоятельного взятия образцов данного исследования могли воспользоваться несколькими способами отсылки образцов в лабораторию, все участницы выбрали вариант, при котором образец оставляли в заранее обусловленном месте сбора по месту жительства. Этот результат не был неожиданным, учитывая низкое качество почтовой службы в Нигерии. На выбор участниц могли влиять также переживания относительно отсылки почтой настолько интимного биологического образца.

Большинство женщин в группе самостоятельного взятия образца предпочли бы вновь самостоятельно брать образец при следующем скрининге, вместо того чтобы посещать клинику. Это сходно с результатами из других исследований по самостоятельному взятию образцов в странах с низким и средним доходом [19, 22]. В Кении отсутствие транспорта, затраты и длинные очереди в больницах приводились как факторы, препятствующие проведению скрининга на базе клиники [23]. Большинство участниц в этом исследовании указало на отсутствие программ скрининга рака шейки матки в медицинских учреждениях как на причину того, что они не проходили такого скрининга в прошлом. Учитывая высокую заболеваемость раком шейки матки и высокую смертность от него, а также наличие разных вариантов скрининга, исследования методов внедрения скрининга рака шейки матки,

которые обеспечивали бы широкий охват среди населения, крайне необходимы. Другие важные препятствия к проведению скрининга на рак шейки матки в Нигерии были описаны ранее [11].

Таблица 1 Исходные характеристики включенных в исследование женщин $N = 400$

	Образец взят в клинике ($N = 200$)	Образец взят самостоятельно ($N = 200$)	Все ($N = 400$)	Величина p
Средний возраст, годы (SD)	40,3 (0,99)	41,3 (1,06)	40,8 (1,29)	
Возраст, годы				0,132
30–39	103 (51,5 %)	82 (41 %)	185 (46,3 %)	
40–49	67 (33,5 %)	85 (42,5 %)	152 (38 %)	
50–59	26 (13 %)	31 (15,5 %)	57 (14,3 %)	
60 и более	4 (2 %)	2 (1 %)	6 (1,5 %)	
Религия				0,597
Христианство	163 (81,5 %)	168 (84 %)	331 (82,8 %)	
Ислам	37 (18,5 %)	32 (16 %)	69 (17,3 %)	
Семейное положение				0,152
Замужем	158 (79 %)	170 (85 %)	328 (82 %)	
Не замужем	42 (21 %)	30 (15 %)	72 (18 %)	
Образование				0,592
Не учились в школе	19 (9,5 %)	16 (8 %)	35 (8,8 %)	
Начальное образование	38 (19 %)	30 (15 %)	68 (17 %)	
Среднее образование	35 (17,5 %)	41 (20,5 %)	76 (19 %)	
Высшее образование	96 (48 %)	103 (51,5 %)	199 (49,8 %)	
Социально-экономический статус				0,484
Высший класс	14 (7 %)	12 (6 %)	26 (6,5 %)	
Средний класс	100 (50 %)	112 (56 %)	212 (53 %)	
Низший класс	86 (43 %)	76 (38 %)	162 (40,5 %)	
Слышали о раке шейки матки				0,483
Да	90 (45 %)	98 (49 %)	188 (47 %)	
Нет	110 (55 %)	102 (51 %)	212 (53 %)	
Когда-либо проходили скрининг на рак шейки матки				1,000
Да	2 (1 %)	3 (1,5 %)	5 (1,3 %)	
Нет	198 (99 %)	197 (98,5 %)	395 (98,8 %)	
Количество половых партнеров за последние 12 месяцев				0,286
1	163 (81,5 %)	169 (84,5 %)	395 (98,8 %)	
2–3	5 (2,5 %)	2 (1 %)	7 (1,8 %)	
≥ 4	0 (0 %)	2 (1 %)	2 (0,5 %)	
Неизвестно	32 (16 %)	27 (13,5 %)	59 (14,8 %)	
Возраст начала половой жизни				0,150
<16	27 (13,5 %)	15 (7,5 %)	42 (10,5 %)	
16–19	66 (33 %)	61 (30,5 %)	127 (31,8 %)	
≥ 20	88 (44 %)	106 (53 %)	194 (48,5 %)	
Неизвестно	19 (9,5 %)	18 (9 %)	37 (9,3 %)	

Таблица 2 Функциональные аспекты самостоятельного взятия образцов $N = 185$

Показатель	n	%	95 % ДИ
Причина предпочтения отправки через ящик для сбора образцов			
Удобство	156	84,3	79,6; 90,0
Недоверие к почтовой службе	19	10,3	5,9; 14,6
Приватность	5	2,7	0,4; 5,0
Культурные предпочтения	5	2,7	0,4; 5,0
Устройство для взятия образцов			
Легко использовать	177	95,7	92,1; 98,3
Трудно использовать	8	4,3	1,4; 7,2
Предпочтение для скрининга в будущем			
Самостоятельное взятие образца	154	83,2	77,8; 88,6
Удобство	134/154	87,0	
Приватность	10/154	6,5	
Не так смущает	5/154	3,3	
Уверенность, что образец был взят	3/154	2,0	
Удобно с финансовой точки зрения	1/154	0,6	
Чувство независимости	1/154	0,6	
Взятие образца в клинике	17	9,2	5,0; 13,4
Уверенность, что образец взят правильно	13/17	76,5	
Удобство	3/17	17,7	
Лучший выбор	1/17	5,8	
Нет предпочтений	14	7,6	3,8; 11,4

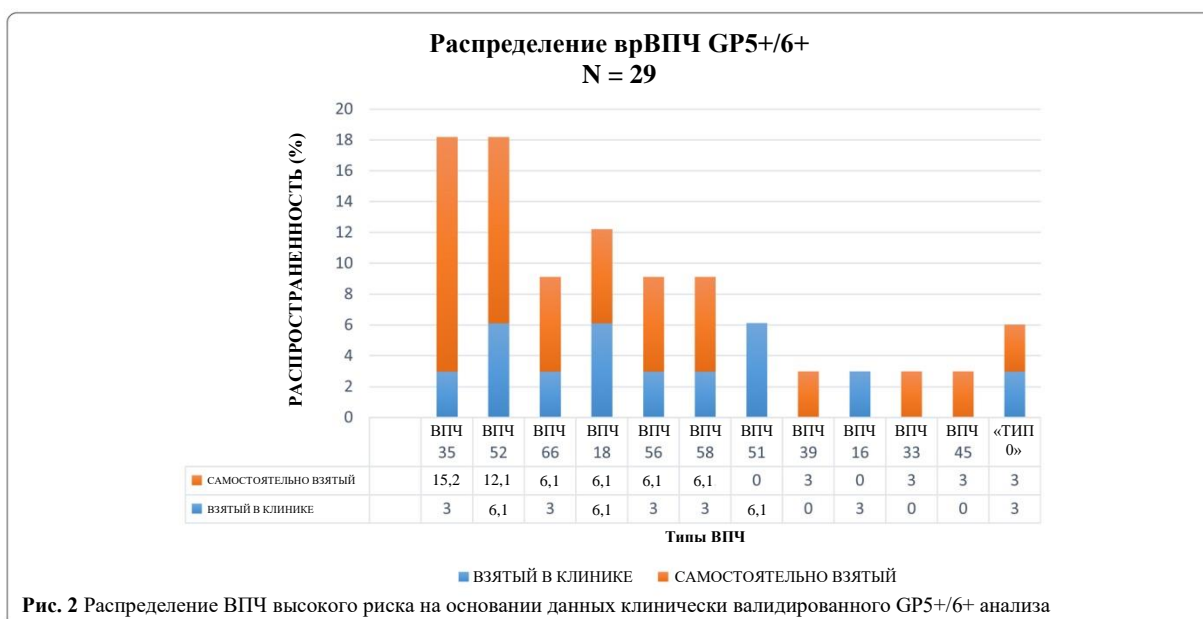
ДИ Доверительные интервалы

Таблица 3 Прогностические факторы охвата скринингом

Фактор	Скорректированное ОШ ^a	95 % ДИ ^a	Величина p^a
Возраст			
30–39	Референсная группа		
40–49	1,40	0,80–2,44	0,237
50 и более	1,08	0,53–2,31	0,835
Религиозная принадлежность			
Христианство	Референсная группа		
Ислам	1,49	0,76–2,93	0,247
Семейное положение			
Не замужем	Референсная группа		
Замужем	1,15	0,62–2,14	0,651
Образование			
Не учились в школе	Референсная группа		
Учились в школе	1,06	0,54–2,20	0,861
Социально-экономический статус			
Низший класс	Референсная группа		
Средний класс	1,14	0,68–1,91	0,627
Высший класс	1,07	0,38–2,99	0,894
Информированность о раке шейки матки			
Нет	Референсная группа		
Да	0,76	0,48–1,20	0,234

ОШ Отношение шансов, ДИ Доверительный интервал

^aОШ, 95 % ДИ и значения P получены из логистических моделей с поправкой на метод взятия образцов



Ни одна из характеристик участниц исследования не была статистически значимо связана с охватом скринингом в этой популяции женщин. Этот результат подкрепляет аргумент о том, что основным препятствием к скринингу рака шейки матки в странах с низким и средним доходом является его малая доступность. В большинстве стран Африки южнее Сахары отсутствуют кадровые ресурсы и инфраструктура, необходимые для развертывания систематической программы скрининга рака шейки матки, а бюджеты их здравоохранения направлены на конкурирующие потребности, связанные с инфекционными заболеваниями [24]. Для того, чтобы быть успешными, программы скрининга в странах Африки южнее Сахары должны опираться на более широко представленные группы медицинских работников, таких как медицинские сестры, акушерки и медико-санитарные работники по месту жительства [9].

Почти все наши участницы высказали утверждение, что пользоваться сухими флок-тампоном легко. Этот результат сравним с результатами исследований в других странах Африки южнее Сахары, где применялись сходные устройства для взятия образцов [20, 25, 26]. В предшествующих исследованиях было отмечено, что женщин беспокоило, способны ли они успешно сами взять у себя образец [19, 27]. Наше исследование показывает, что это опасение можно рассеять, должным образом обучив женщин проведению процедуры, перед тем как проводить взятие образца [20].

Все женщины в группе самостоятельного взятия образца вернули образцы в клинику не позднее чем через 24 ч после взятия. Мы выявили, что большинство образцов (за исключением пяти) из группы самостоятельного взятия образцов были должным образом собраны, исходя из уровней гена РНКазы Р. Использование РНКазы Р для оценки того, насколько хорошо представлена в биологических образцах человеческая геномная ДНК, хорошо обосновано [16]. Этот результат поддерживает данные о том, что женщины можно обучить самостоятельно брать образцы соответствующего качества. Должны быть проведены исследования самостоятельного взятия образцов, которые обрабатывают после более длительного интервала времени между взятием и анализом, чтобы оценить, является ли этот подход надежным при использовании в медицинских учреждениях.

Распространенность инфекции врВПЧ в данном исследовании сходна с результатами наших предшествующих исследований у женщин, обращавшихся для скрининга в больницы в Абудже, Нигерия [28, 29]. Это говорит о том, что распространенность врВПЧ в Нигерии в общей популяции женщин составляет 10 %. В своем исследовании мы выявили одиннадцать типов врВПЧ, при этом преобладали типы 35, 52 и 18, на которые приходилось почти 50 % всех выявленных типов вируса. ВПЧ 35 типа, как сообщалось, является наиболее распространенным у женщин с нормальными результатами цитологического исследования в Африке южнее Сахары [30], и в исследованиях, проводившихся в республике Бенин, Гвинее, Мозамбике и Абудже, во всех случаях были получены сходные результаты [28, 31–33]. Данные о том, что типы ВПЧ 52 и 18 относятся к наиболее распространенным, согласуются с данными других нигерийских исследований [34, 35]. Эти три типа ВПЧ относятся к восьми типам, которые вызывают в общей сложности 86 % случаев рака шейки матки в мире [36]. Хотя инфекция ВПЧ типов 16/18 является причиной большинства случаев заболевания в мире, вклад ВПЧ типа 16 в инвазивный рак шейки матки в странах Африки южнее Сахары и в особенности в Западной Африке один из самых низких в мире [36, 37].

Ограничением нашего исследования является использование опросников, выдаваемых исследователем, что может привести к искажениям ответов на ряд деликатных вопросов в сторону того, что рассматривается как более приемлемое социальное поведение; однако исследования показали, что влияние таких небеспристрастных ответов незначительно и не влияет на общий результат [38, 39]. Демографические характеристики наших участниц также отличаются от характеристик населения Нигерии в целом, что может ограничивать обобщаемость наших

результатов [40]. Некоторые женщины общины, возможно, не стали откликаться на приглашение участвовать в исследовании, и мы не можем исключить систематической ошибки, связанной со здоровыми добровольцами.

Выводы

Наши исследования подтверждают данные о том, что самостоятельное взятие образцов с влажной части шейки матки является приемлемым методом, который может привести к значительному росту доли женщин, охваченных скринингом рака шейки матки, в странах с низким и средним доходом. Качество образцов с шейки матки, взятых женщинами самостоятельно, достаточно для выявления ДНК ВПЧ и генотипирования вируса. Это оправдывает дальнейшие исследования по интеграции этого метода в программы скрининга на рак шейки матки в странах с низким и средним доходом.

Благодарности

Мы хотели бы выразить благодарность Jesse James, Yinka Owoade, Toyosi Olawande, Ayo Famooto, Elonna Obiefuna, Jumoke Falope и Patience Anzakuwho за помощь в сборе данных и наборе участниц в исследование. Мы благодарим также Sakaruyi из Капу, д-ра Emmanuel Kyauta Yerwi и всех членов его двorca за их неоценимую поддержку. Это исследование финансировалось грантом Национальных институтов здравоохранения — Нарращивание потенциала исследований в области злокачественных новообразований, связанных со СПИДом (1D43CA153792), и грантами Африканского объединенного центра по исследованиям в области микробиома и геномики (NIH/NHGRI U54HG006947), полученными СА. За содержание статьи полностью отвечают авторы; оно не обязательно отражает официальные взгляды Национальных институтов здоровья.

Финансирование

Национальные институты здоровья.

Вклад авторов

FM являлась главным исследователем, она создала концепцию исследования, участвовала в разработке дизайна, проведении исследования и написании статьи. KI участвовал в разработке дизайна исследования и написании статьи. JO провел анализ данных, составил рисунки и таблицы (консультируясь с соавторами). AL и АК проводили лабораторные исследования всех образцов (вместе с автором, ответственным за переписку); AL, АК, МК и WQ участвовали в написании статьи. СА получал финансирование, участвовал в разработке дизайна исследования и обеспечил критическую переработку статьи. Все авторы прочли и одобрили окончательную версию статьи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Подробные сведения об авторах

¹Отделение медицинской микробиологии и паразитологии, Национальная больница Абуджи, участок 132 в Центральном деловом районе (фаза II), PMB 425 Гарки, Абуджа 90001, Нигерия. ²Отдел исследований, Институт вирусологии человека, Абуджа, Нигерия. ³Диагностическая лаборатория DDL, Виссеринглаан 25, 2288, ER, Рийсвик, Нидерланды. ⁴Отделение эпидемиологии и общественного здоровья, Медицинская школа университета Мэриленда, Балтимор, Мэриленд, США. ⁵Институт вирусологии человека и Комплексный онкологический центр Гриненбаума, Медицинская школа университета Мэриленда, Балтимор, Мэриленд, США.

Получено: 25 октября 2016 г. Принято: 1 февраля 2017 г.

Опубликовано онлайн: 6 февраля 2017 г.

Список литературы

1. Iarc. Cancer Fact Sheet: Who; 2012. Available From: <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/cervix-new.asp>. Accessed 6 Feb 2016.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer Incidence And Mortality Worldwide: Sources, Methods And Major Patterns In Globocan 2012. *International Journal Of Cancer Journal International Du Cancer*. 2015;136(5):E359–86.
3. Jedy-Agba E, Curado M, Ogunbiyi O, Oga E, Fabowale T, Igbinoba F, et al. Cancer Incidence In Nigeria: A Report From Population-Based Cancer Registries. *Cancer Epidemiol*. 2012;36(5):E271–8.
4. Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, Tsu V, Ronco G, Mayrand M, et al. Overview Of Human Papillomavirus-Based And Other Novel Options For Cervical Cancer Screening In Developed And Developing Countries. *Vaccine*. 2008;26 Suppl 10:K29–41.
5. Kahesa C, Kjaer S, Mwaiselage J, Ngoma T, Tersbol B, Dartell M, et al. Determinants Of Acceptance Of Cervical Cancer Screening In Dar Es Salaam, Tanzania. *BMC Public Health*. 2012;12:1093.
6. Mupepi S, Sampsel C, Johnson T. Knowledge, Attitudes, And Demographic Factors Influencing Cervical Cancer Screening Behavior Of Zimbabwean Women. *Journal Of Women's Health* (2002). 2011;20(6):943–52.
7. Mbamara S, Oc I, Je O, Iv O, Co U. Knowledge, Attitude And Practice Of Cervical Cancer Screening Among Women Attending Gynecology Clinics In A Tertiary Level Medical Care Center In Southeastern Nigeria. *The Journal Of Reproductive Medicine*. 2011;56(11–12):491–6.
8. Sankaranarayanan R, Nene B, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh A, et al. Hpv Screening For Cervical Cancer In Rural India. *The New England Journal Of Medicine*. 2009;360(14):1385–94.
9. Ononogbu U, Almuftaba M, Modibbo F, Lawal I, Offiong R, Olaniyan O, et al. Cervical Cancer Risk Factors Among Hiv-Infected Nigerian Women. *BMC Public Health*. 2013;13(1):582.
10. Jd G-F, Nk S, Ja S, Km K, Sj G. Cost-Effectiveness Of Cervical Cancer Screening With Human Papillomavirus Dna Testing And Hpv-16,18 Vaccination. *Journal Of The National Cancer Institute*. 2008;100(5):308–20.
11. Isa Modibbo F, Dareng E, Bamisaye P, Jedy-Agba E, Adewole A, Oyenyin L, et al. Qualitative Study Of Barriers To Cervical Cancer Screening Among Nigerian Women. *BMJ Open*. 2016;6(1):E008533.
12. Kling M, Zeichner JA. The Role Of The Human Papillomavirus (Hpv) Vaccine In Developing Countries. *International Journal Of Dermatology*. 2010;49(4):377–9.
13. Nigeria Fr. Legal Notice On Publication Of 2006 Census Final Results In: Centre. Pala, Editor. Abuja2009. P. B1-42
14. Hantz S, Goudard M, Marczuk V, Renaudie J, Dussartre C, Bakeland D, et al. Hpv Detection And Typing By Inno-Lipa Assay On Liquid Cytology Media Easyfix Labonord After Extraction Qiaamp Dna Blood Mini Kit Qiagen And Nuclisens Easymag Biomerieux. *Pathol Biol*. 2010;58(2):179–83.
15. Geraets D, Cuschieri K, De Koning M, Van Doorn L, Snijders P, Meijer C, et al. Clinical Evaluation Of A Gp5+/6+--Based Luminex Assay Having Full High-Risk Human Papillomavirus Genotyping Capability And An Internal Control. *Journal Of Clinical Microbiology*. 2014;52(11):3996–4002.
16. Luo W, Yang H, Rathbun K, Pau C, Ou C. Detection Of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Dna In Dried Blood Spots By A Duplex Real-Time Pcr Assay. *Journal Of Clinical Microbiology*. 2005;43(4):1851–7.

17. Pa H, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Jg C. Research Electronic Data Capture (Redcap)—A Metadata-Driven Methodology And Workflow Process For Providing Translational Research Informatics Support. *Journal Of Biomedical Informatics*. 2009;42(2):377–81.
18. Filmer D, Pritchett L. Estimating Wealth Effects Without Expenditure Data—Or Tears: An Application To Educational Enrollments In States Of India. *Demography*. 2001;38(1):115–32.
19. Bansil P, Wittet S, Lim J, Winkler J, Paul P, Jeronimo J. Acceptability Of Self-Collection Sampling For Hpv-Dna Testing In Low-Resource Settings: A Mixed Methods Approach. *BMC Public Health*. 2014;14:596.
20. Crofts V, Flahault E, Tebeu P, Untiet S, Fosso G, Boulvain M, et al. Education Efforts May Contribute To Wider Acceptance Of Human Papillomavirus Self-Sampling. *International Journal Of Women's Health*. 2015;7:149–54.
21. Pj S, Vm V, Arbyn M, Ogilvie G, Minozzi S, Banzi R, et al. High-Risk Hpv Testing On Self-Sampled Versus Clinician-Collected Specimens: A Review On The Clinical Accuracy And Impact On Population Attendance In Cervical Cancer Screening. *International Journal Of Cancer Journal International Du Cancer*. 2013;132(10):2223–36.
22. Af R, Gatuguta A, Choi R, Guthrie B, Mackelprang R, Bosire R, et al. Knowledge And Acceptability Of Pap Smears, Self-Sampling And Hpv Vaccination Among Adult Women In Kenya. *Plos One*. 2012;7(7):E40766.
23. Cw N, Boga H, Aw M, Wanzala P, Jn M. Factors Affecting Uptake Of Cervical Cancer Early Detection Measures Among Women In Thika, Kenya. *Health Care For Women International*. 2012;33(7):595–613.
24. Denny L, Quinn M, Sankaranarayanan R. Chapter 8: Screening For Cervical Cancer In Developing Countries. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S3/71–7.
25. Szarewski A, Cadman L, Ashdown-Barr L, Waller J. Exploring The Acceptability Of Two Self-Sampling Devices For Human Papillomavirus Testing In The Cervical Screening Context: A Qualitative Study Of Muslim Women In London. *Journal Of Medical Screening*. 2009;16(4):193–8.
26. Lack N, West B, Jeffries D, Ekpo G, Morison L, Soutter W, et al. Comparison Of Non-Invasive Sampling Methods For Detection Of Hpv In Rural African Women. *Sex Transm Infect*. 2005;81(3):239–41.
27. Van Baars R, Bosgraaf R, Ter Harmsel B, Melchers W, Quint W, Bekkers R. Dry Storage And Transport Of A Cervicovaginal Self-Sample By Use Of The Evalyn Brush, Providing Reliable Human Papillomavirus Detection Combined With Comfort For Women. *Journal Of Clinical Microbiology*. 2012;50(12):3937–43.
28. Akarolo-Anthony S, Famooto A, Dareng E, Olaniyan O, Offiong R, Wheeler C, et al. Age-Specific Prevalence Of Human Papilloma Virus Infection Among Nigerian Women. *BMC Public Health*. 2014;14:656.
29. Akarolo-Anthony S, Al-Mujtaba M, Famooto A, Dareng E, Olaniyan O, Offiong R, et al. Hiv Associated High-Risk Hpv Infection Among Nigerian Women. *BMC Infect Dis*. 2013;13:521.
30. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Aldea M, Serrano B, Valencia S, et al. Human Papillomavirus And Related Diseases. In: *The World: Ico Information Centre On Hpv And Cancer (Hpv Information Centre)*. 2016.
31. Piras F, Piga M, De Montis A, Zannou A, Minerba L, Perra M. Prevalence Of Human Papillomavirus Infection In Women In Benin, West Africa. *Virology*. 2011;8:514.
32. Keita N, Clifford G, Koulibaly M, Douno K, Kabba I, Haba M, et al. Hpv Infection In Women With And Without Cervical Cancer In Conakry, Guinea. *British Journal Of Cancer*. 2009;101(1):202–8.
33. Castellsague X, Menendez C, Loscertales Mp Jr K, Dos Santos F, Gomez-Olive F, et al. Human Papillomavirus Genotypes In Rural Mozambique. *Lancet*. 2001;358(9291):1429–30.
34. Nweke G, Banjo Aaf, Abdulkareem Fb, Nwadike Vu. Prevalence Of Human Papilloma Virus Dna In Hiv Positive Women In Lagos University Teaching Hospital (Luth) Lagos, Nigeria *British Microbiology Research Journal*. 2012;3(3).
35. Jc G, Ko A, Na W, Ac A, Eklund C, Reilly M, et al. The Age-Specific Prevalence Of Human Papillomavirus And Risk Of Cytologic Abnormalities In Rural Nigeria: Implications For Screen-And-Treat Strategies. *International Journal Of Cancer Journal International Du Cancer*. 2012;130(9):2111–7.
36. Gm C, Gallus S, Herrero R, Munoz N, Pj S, Vaccarella S, et al. Worldwide Distribution Of Human Papillomavirus Types In Cytologically Normal Women In The International Agency For Research On Cancer Hpv Prevalence Surveys: A Pooled Analysis. *Lancet*. 2005;366(9490):991–8.
37. Bruni L, Diaz M, Castellsague X, Ferrer E, Bosch F, De Sanjose S. Cervical Human Papillomavirus Prevalence In 5 Continents: Meta-Analysis Of 1 Million Women With Normal Cytological Findings. *The Journal Of Infectious Diseases*. 2010;202(12):1789–99.
38. Tourangeau R, Yan T. Sensitive Questions In Surveys. *Psychol Bull*. 2007; 133(5):859–83.
39. Bader F, Bauer J, Kroher M, Riordan P. Privacy Concerns In Responses To Sensitive Questions: A Survey Experiment On The Influence Of Numeric Codes On Unit Nonresponse, Item Nonresponse, And Misreporting Methods, Data, Analyses : A Journal For Quantitative Methods And Survey Methodology (Mda). 10:47–72
40. Nigeria Demographic And Health Survey 2013. Abuja, Nigeria, And Rockville, Maryland, Usa: Npc And Icf International: National Population Commission (Npc) [Nigeria] Icf International; 2014

Пришлите свою следующую статью в BioMed Central, и мы поможем вам на всех этапах:

- Мы принимаем запросы до подачи рукописи
- Наша система отбора поможет вам найти наиболее подходящий журнал
- Мы предоставляем клиентам круглосуточную поддержку
- Удобная система подачи рукописей онлайн
- Качественное экспертное рецензирование
- Включение в PubMed и все основные службы индексации
- Максимальная видимость для ваших исследований

Присылайте свою статью в
www.biomedcentral.com/submit

<Логотип: BioMed
Central>