

стан в условиях минимальной инсоляции / Р. З. Нурлыгаянов, Э. Р. Сыртлапова // Остеопороз и остеопатии. – 2012. – № 3. – С. 7–9.

6. Wacker M. Vitamin D-effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation / M. Wacker, M. F. Holick // Nutrients. – 2013. – N 5 (1). – P. 111–148.

7. Птичкина П. А. Композитный состав тела, костная масса и адипокины у женщин / П. А. Птичкина, И. А. Скрипникова, В. Е. Новиков // Остеопороз и остеопатии. – 2012. – № 1. – С. 3–6.

REFERENCES

1. Skripnikova I.A., Sorokin M.Yu. Diagnostic, treatment and prophylaxis of

vitamin D deficiency. *Osteoporoz i osteopatii* 2012; 1: 34-36.

2. Korzh N.A., Dedukh N.V., Gori-dova L.D. Alfacalcidol in the bone regeneration. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovaniye* 2013; 1: 73-82.

3. Schacht E., Ringle J.D. Alfacalcidol improves muscle power, muscle function and balance in elderly patients with reduced bone mass. *Rheumatology International* 2012; 32 (1): 207-215.

4. Demidov V.I., Zhidomorov N.Yu., Gromov O.A. The role of calcium, vitamin D and bone-seeking minerals in the prophylaxis and complex treatment of tibial fractures: results of randomized placebo-controlled trial. *Zdorov'ya Ukrayiny* 2015; 1/3: 350-352.

5. Nurlygayanov R.Z., Syrtlapova E.R. The prevalence of vitamin D deficiency in patients older than 50 years, residing in the Republic of Bashkortostan in the conditions of minimal insolation. *Osteoporoz i osteopatii* 2012; 3: 7-9.

6. Wacker M., Holick M.F. Vitamin D-effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients*, 2013; 5 (1): 111-148.

7. Ptičkina P.A., Skripnikova I.A., Novikov V.Ye. Composite body composition, bone mass and adipokines in women. *Osteoporoz i osteopatii* 2012; 1: 3-6.

Надійшла 8.06.2015

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Н. М. Рожковська

УДК 578.2:577.21:51:618.146-007.17-076.5

І. В. Дзюблик, Г. П. Артемчук, С. О. Соловйов, О. В. Ковалюк

ВИЗНАЧЕННЯ ФУНКЦІЙ КОРИСНОСТІ ЯК КРИТЕРІЇВ ОЦІНКИ ОСНОВНИХ СТРАТЕГІЙ СКРИНІНГУ ВПЧ-АСОЦІЙОВАНИХ ПАТОЛОГІЙ ШЕЙКИ МАТКИ

Національна медична академія післядипломної освіти
імені П. Л. Шупика, Київ, Україна

УДК 578.2:577.21:51:618.146-007.17-076.5

І. В. Дзюблик, А. П. Артемчук, С. А. Соловьев, Е. В. Ковалюк
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФУНКЦИЙ ПОЛЕЗНОСТИ КАК КРИТЕРИЕВ ОЦЕНКИ ОСНОВНЫХ СТРАТЕГИЙ СКРИНИНГА ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ ПАТОЛОГИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, Киев, Украина

В работе определены и построены функции полезности ВПЧ- и цитологического тестов на основе статистических данных клинко-лабораторного обследования женщин разного возраста в Украине. Приведены данные математического моделирования основных стратегий диагностического скрининга патологии шейки матки. Получены результаты, на основе которых возможно проведение комплексной оценки диагностических стратегий скрининга ВПЧ-ассоциированных онкогинекологических патологий в Украине.

Ключевые слова: стратегия диагностического скрининга, рак шейки матки, функция полезности, ВПЧ-тест, цитологическое исследование мазка.

UDC 578.2:577.21:51:618.146-007.17-076.5

I. V. Dziublyk, H. P. Artemchuk, S. O. Soloviov, O. V. Kovaliuk
DETERMINATION OF UTILITY FUNCTIONS AS AN EVALUATION CRITERIA FOR PRIMARY CERVICAL SCREENING STRATEGIES OF HPV-ASSOCIATED CERVICAL PATHOLOGIES

P. L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Background. Cervical cancer (CC) ranks second place among cancers of women of reproductive age in Ukraine, accounting for more than 2000 deaths annually. Virtually all cases of CCs are caused by persistent infection with Human Papillomaviruses (HPVs). Two main methods of diagnosis in screening for cervical pathology are cytological test (Pap-test) and molecular-genetic test (HPV-test). Implementation of efficient CC screening programs, based on Pap- and HPV-tests, might significantly decrease CC incidence rates. Issue of effective combination of the two diagnostic methods and development of optimal screening strategies is essential.

Objective. To determine utility functions for HPV- and cytological tests based on clinical and laboratory research data from women of all age groups in Ukraine.

Materials and methods. Cytological (Pap-test) and molecular-genetic (HPV-test) methods, statistical analysis, mathematical modeling approaches.

Results. Data on the prevalence of HPV-infections and HPV-associated cervical pathologies formed the basis for the utility functions mathematical modeling of the main methods of CC screening strategies. The utility functions for cytological and HPV-tests were assessed, showing significant utility dif-



ferences depending on the age of the patient and the combination of used methods. The utility functions of both tests considered as components of a single strategy showed screening relevance of implementation of HPV-test in women aged 18–21 years and cytological test utility in the population of older women.

Conclusions. The results enable comprehensive evaluation of possible cervical screening strategies based on molecular-epidemiologic data of HPV-infections in Ukraine.

Key words: diagnostic screening strategy, cervical cancer, utility function, HPV-testing, cytological smear.

Вступ

Рак шийки матки (РШМ) щороку забирає життя понад 270 тис. жінок в усьому світі та є однією з найбільш смертельних форм пухлинних утворень [1; 2]. В Україні РШМ посідає 2-ге місце серед онкологічних захворювань жінок репродуктивного віку, що становить близько 2 тис. летальних випадків на рік [2; 3]. Згідно з даними Національного канцер-реєстру України, показники захворюваності на РШМ протягом останнього десятиліття неухильно зростали і сьогодні удвічі перевищують аналогічні дані західно- та північноєвропейських країн [2; 3]. Низьким показникам захворюваності на РШМ розвинуті країни завдячують ефективним програмам скринінгу патологій шийки матки, які функціонують щонайменше впродовж 40 років і підлягають регулярному удосконаленню й оновленню [4; 5].

Визначальною у розвитку передракових патологій і РШМ є роль тривалої персистенції вірусу папіломи людини (ВПЛ), що є науково обґрунтованим і доведеним фактом [6]. Відтак, основними методами діагностики при скринінгових обстеженнях на передпухлинні патології шийки матки є цитологічний тест (його класичний або рідинний варіанти) та молекулярно-генетичний тест (ВПЛ-тест, заснований на полімеразно-ланцюговій реакції (ПЛР) у різних її варіантах) [4–8]. Цитологічне дослідження мазка (забарвлення за Папаніколау, Пап-тест) у класичному варіанті характеризується варіабельною якістю, яка залежить від методики взяття клінічного матеріалу, якості приготування мазка та суттєво детермінована фаховою підготовкою лікаря-цитолога. Значною проблемою проведення цитологічного дослідження є висока частота одержання хибнонегативних результатів, проте застосування методу рідинної цитології підвищує ефективність Пат-тесту та покращує якість клінічного зразка, що дозволяє знизити частоту виникнення артефактів [4; 7].

Останніми роками алгоритм лабораторної діагностики ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки, відповідно до міжнародного консенсусу, включає в себе молекулярно-генетичні дослідження, які найчастіше називають ВПЛ-тестами. Цей тест дозволяє виявити у досліджуваному зразку геномну ДНК ВПЛ [9; 10]. Також ВПЛ-тестам властиві високі діагностичні чутливість і специфічність, здатність виявляти широкий

спектр типів вірусів високого канцерогенного ризику, стандартизація дослідження, починаючи з етапу взяття матеріалу, простота й швидкість виконання, автоматизований облік результатів, здатність розрізняти клінічно значущу концентрацію геномної ДНК ВПЛ від клінічно незначущої концентрації. Рекомендації щодо застосування ПЛР і необхідні вимоги до якості ВПЛ-тестів чітко сформульовані та впроваджені в практику [4–8].

Порівняно з цитологічним дослідженням мазка у класичному його варіанті, ВПЛ-тест є більш витратним. Проте вартість ВПЛ-тесту та Пап-тесту методом рідинної цитології сьогодні майже однакова.

На часі актуальними є питання ефективного поєднання зазначених двох методів (цитологічного та ВПЛ-тесту) і розробка оптимальної стратегії діагностики ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки. Необхідним підходом для цього можуть стати розробка та застосування фармакоекономічної моделі для порівняння двох і більше діагностичних технологій (методів) при прийнятті оптимального рішення [11; 12]. Такий підхід може розглядатися як інструмент, що дозволяє обрати більш доцільну стратегію з урахуванням її вартості й ефективності або корисності. При використанні методу «витрати — корисність» [13; 14] основним критерієм оцінки є функція корисності кожної діагностичної технології.

Мета роботи — визначення функцій корисності ВПЛ- і цитологічного тесту на основі даних клініко-лабораторного дослідження матеріалу від жінок різного віку в Україні.

Матеріали та методи дослідження

Клініко-лабораторні дослідження

Для дослідження було відібрано 1735 зразків клінічного матеріалу (зскрібок епітелію шийки матки). Категорію обстежених утворили жінки віком 15–73 роки з фоною патологією шийки матки з діагнозом CIN I–III, а також клінічно здорові жінки, які проживають у різних регіонах України (Закарпатська, Дніпропетровська, Полтавська, Київська області та Київ). Середній вік обстежених — $(30,71 \pm 8,58)$ року.

У ході обстеження жінок були використані такі діагностичні методи: розширена кольпоскопія, цитологічний, гістологічний і молекулярно-генетичний (ВПЛ-тест) методи.



Досліджуваний матеріал брали за допомогою цервікальної цитоцитки. Перед взяттям матеріалу з поверхні шийки матки стерильним марлевым тампоном видаляли слиз і виділення піхви, після цього вводили робочу частину цитоцитки у цервікальний канал і виконували два-три повних оберти за годинниковою стрілкою. Для подальшого проведення ВПЛ-тесту методом ПЛР робочу частину цитоцитки, що містить клінічний матеріал, поміщали в пробірку з транспортним середовищем з муколітиком (ТСМ «Амплісенс®»). Одержаний зскрібок доставляли в ПЛР-лабораторію кафедри вірусології НМАПО імені П. Л. Шупика з дотриманням протиепідемічних вимог та умов «холодового ланцюга» згідно з рекомендаціями виробника тест-систем.

Для генотипування ВПЛ застосовували метод мультиплексної ПЛР із гібридаційно-флуоресцентною детекцією. Використано комерційні діагностичні тест-системи «АмпліСенс® ВПЛ ВКР генотип-FL» для виявлення та диференціації ДНК ВПЛ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 типів і «HPV квант 21». Комплект реагентів «HPV квант 21» використовували для виявлення, типування та кількісного визначення ДНК ВПЛ низького (6, 11, 44) і високого (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73 і 82) канцерогенного ризику.

При роботі з тест-системами «АмпліСенс® ВПЛ ВКР генотип-FL» використано ампліфікатор «PalmCycler» (CorbettResearch, Австралія) і флуоресцентний ПЛР-детектор «Ала-1/4» (BioSan, Латвія). Для роботи з тест-системою «HPV квант 21» використано ампліфікатор ДТ-96 («ДНК Технологія», Росія).

За допомогою цитологічного дослідження за методом Пап-тесту було вивчено 1271 пробу досліджуваного матеріалу. Результати цитологічного дослідження класифікувалися відповідно до термінологічної системи Бетесда (TBS).

Обробку одержаних даних проводили в пакеті програм Microsoft Access 2010, Microsoft Excel 2010, Statistica 6.0.

Теоретичне обґрунтування функцій корисності діагностичних технологій

Було проаналізовано результати ВПЛ-тесту та цитологічного дослідження жінок різних вікових груп із різних регіонів України. За результатами дослідження визначено чотири можливі стани жінки віком a , що представлені чотирма ланками (рис. 1):

- 1) наявність клінічних або субклінічних проявів і виявлення ДНК ВПЛ (ланка $Clin + HPV$);
- 2) наявність клінічних або субклінічних проявів і відсутність ДНК ВПЛ (ланка $Clin + \overline{HPV}$);
- 3) відсутність клінічних або субклінічних проявів і наявність ДНК ВПЛ (ланка $\overline{Clin} + HPV$);

4) відсутність клінічних або субклінічних проявів і відсутність ДНК ВПЛ (ланка $\overline{Clin} + \overline{HPV}$).

З огляду на можливі стани було запропоновано та розглянуто три різні технології діагностичного скринінгу жінок, а саме:

- 1) цитологічне дослідження без ВПЛ-тесту;
- 2) ВПЛ-тест без цитологічного дослідження;
- 3) цитологічне дослідження із ВПЛ-тестом.

Кожна з таких технологій визначається власною функцією корисності. Так, функція корисності ВПЛ-тесту — індивідуальної технології діагностичного скринінгу визначається як імовірність того, що за відсутності клінічних і субклінічних проявів інфекції за наявності ВПЛ у віці a можуть виникнути клінічні прояви в майбутньому у віці $> a$ (1). У таких розрахунках використовують нормалізовані значення ймовірностей, щоб уникнути проблеми малої вибірки в певній віковій групі. Для нормалізації необхідно провести перерахунок значень імовірності виникнення того чи іншого стану у віці a до суми ймовірностей цього стану за усіма віковими групами, так щоб їх сума дорівнювала одиниці:

$$U'_a = P_a(\overline{Clin}) \cdot P_a(HPV|\overline{Clin}) \times \frac{1}{\sum P_a(HPV|Clin)} \quad (1)$$

де $P_a(\overline{Clin})$ — ймовірність відсутності клінічних або субклінічних проявів у віці a ;

$P_a(HPV|\overline{Clin})$ — ймовірність виявлення ВПЛ за відсутності клінічних або субклінічних проявів у віці a ;

$\sum P_a(HPV|Clin)$ — середня ймовірність виявлення клінічних проявів за наявності вірусу ВПЛ у майбутньому (у віці $> a$).

Функція корисності цитологічного тесту як окремої технології діагностичного скринінгу визначається як імовірність того, що за наявності клінічних проявів у віці a клінічні прояви можуть виникнути і надалі у віці $> a$ (2):

$$U''_a = P_a(Clin) \cdot \hat{P}_a(Clin|\overline{HPV}), \quad (2)$$

де $P_a(Clin)$ — ймовірність наявності клінічних проявів у віці a ;

$\hat{P}_a(Clin|\overline{HPV})$ — середня ймовірність виявлення клінічних проявів у майбутньому (у віці $> a$).

Після визначення функцій корисності необхідно провести їх нормалізацію, тобто пере-

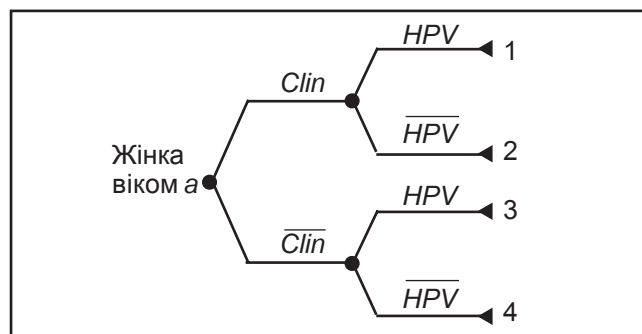


Рис. 1. Можливі стани (1–4) жінки у віці a

рахунок значень корисності у віці a до суми цих значень за усіма віковими групами, щоб їх сума дорівнювала одиниці. Відповідно до цього нормалізовані значення функцій корисності визначаються за формулами (3), (4):

$$U'_{aN} = \frac{U'_a}{\sum U'_a}, \quad (3)$$

де U'_{aN} — нормалізована функція корисності ВПЛ-тесту.

$$U''_{aN} = \frac{U''_a}{\sum U''_a}, \quad (4)$$

де U''_{aN} — нормалізована функція корисності цитологічного тесту.

Цитологічне дослідження та ВПЛ-тести можуть бути розглянуті як взаємодоповнювані складові єдиної стратегії діагностичного скринінгу. У такому разі функції U'_a та U''_a нормалізуються щодо їх суми в кожному віці a за формулами (5), (6).

$$U'_{aN} = \frac{U'_a}{U'_a + U''_a}, \quad (5)$$

де U'_{aN} — нормалізована функція корисності ВПЛ-тесту як складової комбінованої стратегії діагностичного скринінгу.

$$U''_{aN} = \frac{U''_a}{U'_a + U''_a}, \quad (6)$$

де U''_{aN} — нормалізована функція корисності цитологічного тесту як складової комбінованої стратегії діагностичного скринінгу.

Їх корисність є максимальною, а сума значень корисності в кожному віці a дорівнює 1 (7):

$$U'_{aN} + U''_{aN} = 1. \quad (7)$$

У цілому для кожної технології діагностичного скринінгу або їх комбінації для певного стану (1–4) визначено значення корисності для будь-якої жінки віком a (рис. 2).

Результати дослідження та їх обговорення

Результати проведених клініко-лабораторних досліджень свідчать про чимале поширення ВПЛ високого канцерогенного ризику в Україні (37,75 % серед жінок усіх вікових груп). Найчастіше інфікування ВПЛ спостерігається серед жінок віком 15–24 роки (43,09 %). Серед результатів дослідження, які виявилися негативними або позитивними щодо інтраепітеліального ураження або злоякісної трансформації, ДНК ВПЛ була виявлена у 29,42 і 51,34 % відповідно.

У ході проведеного нами дослідження було встановлено домінуючі генотипи високого канцерогенного ризику (16, 31, 33, 39, 51) та визначено превалюючі пари генотипів ВПЛ, які утворюють стійкі комбінації ([ВПЛ-16, 31], [ВПЛ-16, 18], [ВПЛ-16, 33], [ВПЛ-16, 39], [ВПЛ-31, 52]).

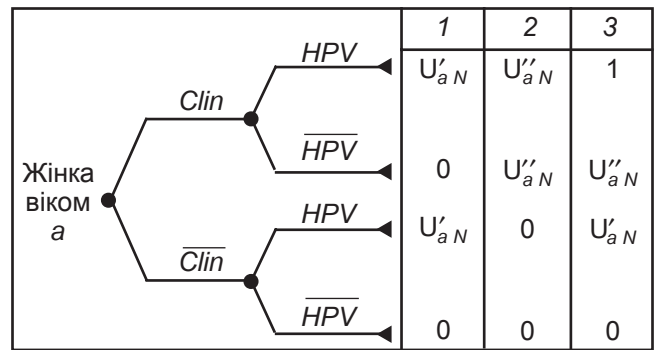


Рис. 2. Функції корисності для кожної технології діагностичного скринінгу: 1 — ВПЛ-тест; 2 — цитологічне дослідження; 3 — ВПЛ-тест + цитологічне дослідження

Відомо, що ймовірність самоелімінації є найменшою саме для 16-го та 31-го генотипів ВПЛ. До того ж, ВПЛ-16 пов'язують із 20-кратним збільшенням ризику розвитку цервікальної інтраепітеліальної неоплазії. Зазначена кратність є найвищою серед генотипів високого канцерогенного ризику. А ВПЛ-31 пов'язують із 8-кратним збільшенням ризику розвитку інтраепітеліальних неоплазій [15].

Згідно з даними U. Jaisamrarn et al., ризик розвитку цервікальної інтраепітеліальної неоплазії I–III ступенів суттєво зростає при інфікуванні кількома генотипами одночасно, а мікст-інфікування кількома генотипами ВПЛ супроводжується суттєво вищим вірусним навантаженням ВПЛ 16-го генотипу, ніж при моноінфікуванні 16-м генотипом [15]. Відповідно до наших досліджень, відсоток мікст-інфікування двома і більше генотипами ВПЛ коливається від 19,82 % у віковій групі 15–24 роки, поступово зменшуючись до 14,76 % серед жінок віком 25–34 роки та до 10,22 % серед жінок 35–44 років. Другий пік мікст-інфікування (16,03 %) спостерігається серед жінок після 45 років.

Результати проведеного моделювання показали, що при розгляді стратегії діагностичного скринінгу з використанням технології ВПЛ-тесту максимум корисності такої стратегії припадає

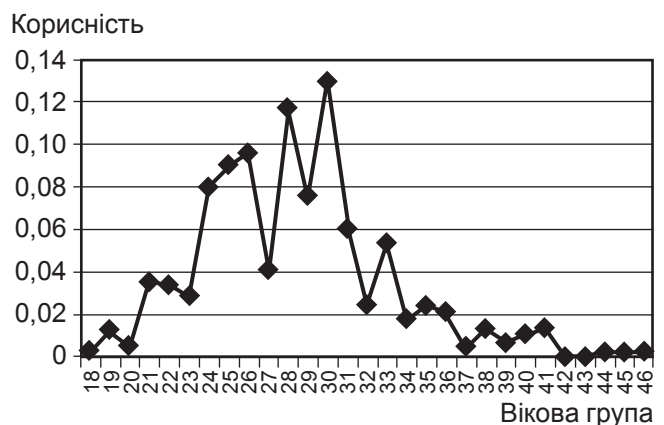


Рис. 3. Нормалізована функція корисності ВПЛ-тесту



на вік 29–30 років (рис. 3). Це не суперечить даним молекулярно-епідеміологічних досліджень поширеності папіломавірусної інфекції як у світі, так і на території України: найвищий відсоток інфікування високоонкогенними генотипами ВПЛ характерний для вікової групи жінок до 30 років і зменшується серед жінок більш старшого віку [2; 9; 10]. Наявність клінічних проявів (за даними цитологічних досліджень), навпаки, є більш характерною для вікових груп, старших 30 років [9].

Для цитологічного тесту як самостійної діагностичної технології при проведенні скринінгу характерним є монотонне зростання корисності зі збільшенням віку жінки. Відсоток виявлення клінічних проявів за допомогою методів цитологічної діагностики патологій шийки матки відповідно монотонно зростає з віком обстежуваної (рис. 4).

Комбінована стратегія діагностичного скринінгу передбачає використання обох тестів: цитологічного та ВПЛ-тесту. При цьому сумарне значення корисності такої стратегії дорівнюватиме 1, або 100 %. При розгляді функцій корисності обох тестів як складових єдиної стратегії показано, що в популяції жінок віком до 21 року доцільно проводити скринінг за допомогою ВПЛ-тесту, а в популяції жінок більш старшого віку — за допомогою цитологічного тесту (рис. 5).

Висновки

Проведені клініко-лабораторні дослідження свідчать про значне поширення ВПЛ високого канцерогенного ризику в Україні. Установлено особливості поширення та домінуючі генотипи ВПЛ у деяких регіонах України серед жінок різних вікових груп. Установлено відсоток мікстинфікування двома і більше генотипами ВПЛ одночасно й особливості інфікування ВПЛ жінок залежно від тяжкості ступеня ураження шийки матки.

Уперше в Україні було формально визначено та побудовано функції корисності ВПЛ- і цитологічного тестів для жінок різних вікових груп. Показано, що максимум корисності ВПЛ-тесту припадає на вік 29–30 років, а корисність цитологічного тесту монотонно зростає з віком жінки. Доведено, що в рамках комбінованої скринінгової стратегії доцільно використовувати ВПЛ-тест у віковій групі жінок до 21 року, а цитологічний тест — для більш старшої вікової групи. Одержані результати можуть бути використані в комплексній оцінці діагностичних стратегій скринінгу ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Arbyn M. Worldwide burden of cervical cancer in 2008 / M. Arbyn, X. Castellsagué // *Ann Oncol.* – 2011. – Vol. 22 (12). – P. 2675–2686.
2. Bruni L. I. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre) / L. I. Bruni // *Human Papillomavirus*

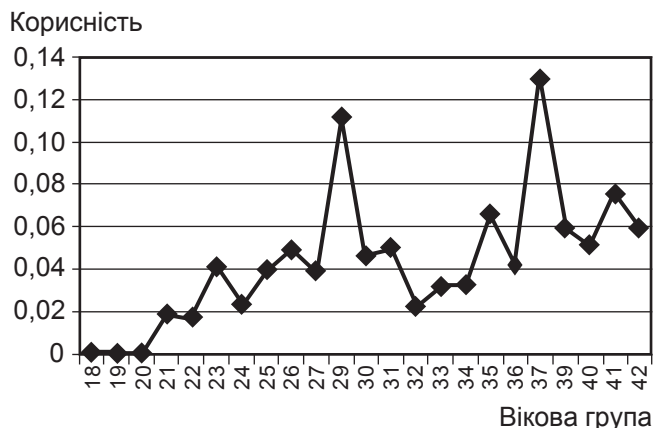


Рис. 4. Нормалізована функція корисності цитологічного тесту

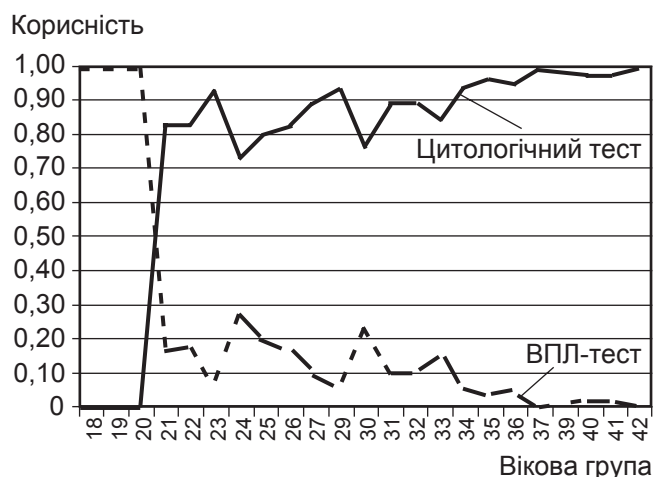


Рис. 5. Нормалізовані функції корисності цитологічного та ВПЛ-тестів як складових єдиної стратегії скринінгу

and Related Diseases in the World : Summary Report. – 2015-04-08.

3. Статистичні дані Національного канцер-реєстру України [Електронні документи]. – Режим доступу : <http://www.ncru.inf.ua/publications/index.htm>

4. Efficacy of HPV DNA Testing With Cytology Triage and/or Repeat HPV DNA Testing in Primary Cervical Cancer Screening / P. Naucler, W. Ryd, S. Törnberg [et al.] // *JNCI.* – 2009. – Vol. 101 (2). – P. 88–99.

5. Ronco G. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials / G. Ronco // *Lancet.* – 2014. – Vol. 383. – P. 524–532.

6. Zur Hausen H. Papillomavirus infections — a major cause of human cancers / H. Zur Hausen // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Reviews on Cancer.* – 1996. – Vol. 1288, N 2. – P. F55–F78.

7. Нові аспекти лабораторної діагностики папіломавірусної інфекції / О. В. Ковалюк, І. В. Дзюблик, І. Г. Костенко [та ін.] // *Лабораторна діагностика.* – 2012. – № 2 (60). – С. 28–34.

8. Moyer V. A. Preventive Services Task Force. Screening for Cervical Cancer: U. S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement / V. A. Moyer // *Annals of Internal Medicine.* – 2012. – N 156 (12). – P. 880–891.

9. Age distribution of human papillomavirus infection and cervical neoplasia reflects caveats of cervical screening poli-

cies / P. K. S. Chan, A. R. Chang, M. Y. Yu [et al.] // *Int. J. Cancer*. – 2010. – Vol. 126. – P. 297–301.

10. Віруси папіломи людини високого канцерогенного ризику у жінок різних вікових груп в Україні / Г. П. Артемчук, Н. Й. Потокій, О. В. Ковалюк, І. В. Дзюблик // *Профілактична медицина*. – 2014. – № 3/4 (23). – С. 34.

11. *Клинико-экономический анализ* / П. А. Воробьев, М. В. Авксентьева, О. В. Борисенко [и др.]. – Изд. 3-е, доп. с прилож. – М. : Ньюдиамед, 2008. – 778 с.

12. Филиппенко Н. Г. Методические аспекты клинико-экономического исследования : метод. рекомендации для студентов, ординаторов, аспирантов мед. вузов, врачей и провизоров / Н. Г. Филиппенко, С. В. Поветкин. – Курск : КГМУ, 2003. – 20 с.

13. *Фармакоэкономический анализ* для оценки стратегий диагностики респираторных вирусных инфекций / С. А. Соловьев, Я. А. Дзюблик, О. В. Обертинская, И. В. Дзюблик // *Рецепт*. – 2014. – № 6. – С. 119–128.

14. Белоусов Ю. Б. Основы фармакоэкономических исследований / Ю. Б. Белоусов, Д. Ю. Белоусов, В. П. Комарова. – М. : ООО «Издательство ОКИ», 2000. – 87 с.

15. *Natural History of Progression of HPV Infection to Cervical Lesion or Clearance: Analysis of the Control Arm of the Large, Randomised PATRICIA Study* / U. Jaisamrarn, X. Castellsague, S. M. Garland [et al.] // *PLoS One*. – 2013, Nov 19. – Vol. 8 (11). – P. e79260. doi:10.1371/journal.pone.0079260.

REFERENCES

1. Arbyn M., Castellsagué X. Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Ann Oncol*. 2011; 22 (12): 2675–2686.

2. Bruni L.I. *Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report*. CO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). 2015.

3. Statistical data from the National Cancer Registry of Ukraine [Electronic document]. – Access mode : <http://www.ncru.inf.ua/publications/index.htm>

4. Naucler P., Ryd W., Törnberg S. et al. Efficacy of HPV DNA Testing With Cytology Triage and/or Repeat HPV DNA Testing in Primary Cervical Cancer Screening. *JNC* 2009; 101 (2): 88–99.

5. Ronco G. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014; 383: 524–532.

6. Zur Hausen H. Papillomavirus infections — a major cause of human cancers. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Reviews on Cancer* 1996; 1288 (2): F55–F78.

7. Kovalyuk O.V., Dzyublyk I.V., Kostenko I.G. et al. New aspects of laboratory diagnosis of HPV infection. *Laboratory diagnostics* 2012; 2 (60): 28–34.

8. Moyer V.A. Screening for Cervical Cancer: U. S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Annals of Internal Medicine* 2012; 156 (12): 880–891.

9. Chan P.K.S., Chang A.R., Yu M.Y. et al. Age distribution of human papillomavirus infection and cervical neoplasia reflects caveats of cervical screening policies. *Int. J. Cancer* 2010; 126: 297–301.

10. Artemchuk H.P., Potokiy N.Y., Kovalyuk O.V., Dzyublyk I.V. Human papillomavirus viruses of high cancer risk in women of different age groups in Ukraine. *Preventive Medicine* 2014; 3/4 (23): 34.

11. Vorob'ev P.A., Avksent'eva M.V., Borisenko O.V. (eds). *Kliniko-ekonomicheskij analiz. Izdanie 3-e, dopolnennoe s prilozheniyami* [Clinical and economic analysis. 3rd edition, complemented with applications]. Moscow, N'yudiamed, 2008. 778 p.

12. Filippenko N.G., Povetkin S.V. *Metodicheskie aspekty kliniko-ekonomicheskogo issledovaniya: metod. rekomendacii dlya studentov, ordinatov, aspirantov med. vuzov, vrachey i provizorov* [Methodological aspects of clinical and economic research: guidelines for students, residents, PhD students of medical schools, physicians and pharmacists]. Kursk, KGMU, 2003. 20 p.

13. Soloviov S., Dzyublyk Ya., Obertinskaya O., Dzyublyk I. Pharmacoeconomic analysis for evaluation of strategies for diagnosis of respiratory viral infections. *Retsept* 2014; 6: 119–128.

14. Belousov Yu.B., Belousov D.Yu., Komarova V.P. *Osnovy farmakoekonomicheskikh issledovaniy* [Fundamentals of Pharmacoeconomics and Outcomes Research] Moscow, LLC "Izdatel'stvo OKI", 2000. 87 p.

15. Jaisamrarn U., Castellsague X., Garland S.M. et al. Natural History of Progression of HPV Infection to Cervical Lesion or Clearance: Analysis of the Control Arm of the Large, Randomised PATRICIA Study. *PLoS One* 2013; 8 (11): e79260. doi:10.1371/journal.pone.0079260.

Надійшла 18.06.2015

Рецензент д-р мед. наук, проф. І. З. Гладчук

УДК 618.39-06:616-008.9

В. М. Запорожан, В. Г. Марічереда, Т. Я. Москаленко, О. М. Павловська

МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ ЯК ФАКТОР ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 618.39-06:616-008.9

В. Н. Запорожан, В. Г. Марічереда, Т. Я. Москаленко, О. Н. Павловская
МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ КАК ФАКТОР ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

В исследовании частота распространения метаболического синдрома среди беременных, у которых произошли преждевременные роды, составила 17,3 %. Основными осложнениями беременности и родов у этой категории пациенток были прогрессирование позднего гестоза (ОР 38,2; 95 % ДИ 9,3–155,9), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ОР 11,9; 95 % ДИ 2,4–58,1), дистресс плода (ОР 1,4; 95 % ДИ 0,3–6,2) и преждевременный разрыв плодного пузыря (ОР 0,2; 95 % ДИ 0,1–0,7). У большинства пациенток (88,5 %) роды произошли

