

На правах рукописи

АХМАТХАНОВ Хусейн Умарович

**СОЗДАНИЕ МОДЕЛИ СКРИНИНГА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ В
УСЛОВИЯХ ЧЕЧЕНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**

3.1.6 – онкология, лучевая терапия

Автореферат
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2021

РАБОТА ВЫПОЛНЕНА В ФЕДЕРАЛЬНОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ БЮДЖЕТНОМ УЧРЕЖДЕНИИ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. ПЕТРОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент **Леонов Михаил Генрихович**

Официальные оппоненты:

Максимов Сергей Янович, доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», заведующий гинекологическим отделением

Протасова Анна Эдуардовна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», профессор кафедры онкологии

Ведущая организация: Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2021 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета 21.1.033.01 при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России по адресу 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, на сайте [http:// www. niioncologii. ru](http://www.niioncologii.ru)

Автореферат разослан «___» _____ 2021 г.

Ученый секретарь,
доктор медицинских наук

Филатова Лариса Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность исследования. Неуклонный рост заболеваемости злокачественными новообразованиями шейки матки, неблагоприятная тенденция к омоложению болезни, несовершенная модель ранней диагностики заболевания, а также парадоксально низкая эффективность высокой стоимости лечения запущенных форм отрицательно отражаются на выживаемости данного контингента больных. Это тревожный факт, свидетельствующий о необходимости совершенствования существующих и разработки новых эффективных мероприятий, направленных на профилактику и раннюю диагностику предопухолевых и злокачественных новообразований шейки матки (Леонов М.Г., Шелякина Т.В., Чернов С.Н., 2013; Ершов В.А., 2016; Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., 2020).

Как известно, рак шейки матки обладает уникальными качествами для своевременной профилактики (как первичной, так и вторичной). Своевременное выявление и лечение фоновых и предраковых заболеваний позволяет предотвратить развитие самого рака. Раннее диагностирование преинвазивного и микроинвазивного рака с помощью морфологических и эндоскопических методов исследования в большинстве случаев позволяет полностью излечить это заболевание.

Исследованиями отечественных ученых доказано, что недостаточная эффективность скрининга рака шейки матки в нашей стране объясняется малым охватом женского населения активными профилактическими осмотрами и низким их качеством, а также отсутствием централизованной программы популяционного скрининга (Новикова Е.Г., 2000; Леонов М.Г., 2011; Краснопольский В.И., 2017; Дикке Г.Б., 2018; Новик В.И., 2020). Немаловажное значение в ранней диагностике предопухолевых заболеваний и рака шейки матки имеет состояние медицинской помощи в регионе. Не только в России, но и во многих странах мира женщины, проживающие в сельской местности, нередко имеют ограниченную доступность, что связано с большими расстояниями, транспортными расходами и другими факторами, препятствующими оказанию медицин-

ской помощи. Особое значение в реализации скрининговых программ имеет менталитет женщин определенных регионов и стран (Гатагажева З.М., Узденова З.Х., Зеленова О.В., 2019). При этом основное значение отводится здравоохранению, стратегия которого должна быть направлена на уменьшение числа визитов в медицинские организации, участвующие в скрининге и лечении злокачественных новообразований шейки матки, на усиление контроля над проведением профилактических мероприятий и экономными расходами (Аполихина И.А., Филиппенкова Е.В., Додова Е.Г., 2016).

Применение метода самозабора, по данным Л.А. Ашрафяна, В.И. Киселева, Е.Л. Муйжнек (2009), З.Л. Гончаревской, Л.А. Терехневой, О.Ю. Шипулиной и соавт. (2014), И.А. Аполихиной, Л.К. Башировой, Е.А. Горбуновой (2018), при проведении скрининга обеспечивает бóльший охват женского населения, значительно снижает экономические затраты. Это дает возможность грамотного использования ограниченного кадрового потенциала здравоохранения и повышения уровня диагностики предраковой патологии и ранних стадий рака шейки матки.

Территория Чеченской Республики уникальна как по природно-климатическим условиям и многонациональному составу населения, так и по послевоенным восстановительным работам на всей территории, особенно промышленных предприятий, инфраструктуры социальных объектов городов и сел, в том числе объектов здравоохранения и конкретно – онкологической службы. Онкологическая служба не просто восстанавливается, а заново формируется на основе внедрения инновационных технологий. В последние годы численность населения республики увеличивается, с некоторым превышением мужского. В республике растет общий уровень заболеваемости злокачественными новообразованиями, в том числе визуальной и наиболее управляемой локализации – рака шейки матки, который в структуре заболеваемости злокачественными опухолями в 2017 г. занял 5-е место (4,1%). В рамках противораковой борьбы в республике большой интерес представляет изучение именно этой

проблемы и разработка научно-обоснованных методологических подходов по созданию национальной программы ее решения.

Степень разработанности темы

Основной задачей исследования явилась разработка научно-методологического подхода к созданию комплексной национальной программы профилактики рака шейки матки в условиях создаваемой в послевоенные годы онкологической службы Чеченской Республики. Создание и внедрение научно обоснованной программы скрининга в практическое здравоохранение республики позволит значительно повысить выявляемость предраковой патологии и раннюю диагностику рака, снизить смертность женского населения и улучшить качество жизни этой категории больных.

Несмотря на достигнутые успехи в реализации программ скрининга рака шейки матки, остается немало нерешенных вопросов в усовершенствовании и оптимизации отдельных ее звеньев. Проведя метаанализ научной литературы, мы делаем вывод, что использование метода самозабора влагалищного содержимого для жидкостной цитологии и ВПЧ-тестирования значительно повышает охват проводимыми скрининговыми мероприятиями женского населения, выявляемость предраковой патологии и начальных форм рака шейки матки.

Итак, разработка новых и совершенствование существующих программ скрининга рака шейки матки является актуальной проблемой современной клинической медицины и онкологии.

Цель исследования – разработка научно-обоснованного методологического подхода к созданию комплексной национальной целевой программы профилактики рака шейки матки на модели территории Чеченской Республики.

Задачи исследования:

1. Изучить онкоэпидемиологическую ситуацию и состояние диагностики рака шейки матки в условиях Чеченской Республики за период 2007–2016 гг.
2. Разработать диагностическую прогностическую карту для определения группы риска заболевания раком шейки матки.

3. Оценить уровень инфицированности ВПЧ ВОР среди женского населения Чеченской Республики.

4. Дать оценку эффективности метода самостоятельного забора влагалищного содержимого в повышении охвата женского населения при проведении скрининга.

5. Разработать научно-обоснованный методологический подход к формированию комплексной национальной целевой программы профилактики рака шейки матки в современных условиях практического здравоохранения Чеченской Республики.

Научная новизна исследования:

– в условиях Чеченской Республики впервые в России показана возможность использования метода самозабора биологического материала влагалищного содержимого для тестирования ВПЧ и цитологического исследования в рамках модели с неблагоприятными условиями труднодоступных населенных пунктов, с особенностями менталитета населения и пережитых стрессовых ситуаций военного периода;

– впервые оценены дополнительные факторы повышенного риска заболевания раком шейки матки, которые положены в основу диагностической карты индивидуального прогнозирования на базе вновь созданной онкологической службы Чеченской Республики;

– впервые для практического здравоохранения к созданию национальной комплексной целевой программы профилактики рака шейки матки разработан научно-обоснованный методологический подход, включающий использование карты индивидуального прогнозирования риска заболевания и метода самозабора биологического материала для комбинированного скрининга: ВПЧ-тестирования и цитологического исследования.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Разработан научно-обоснованный методологический подход к созданию комплексной национальной целевой программы профилактики рака шейки матки с использованием диагностической карты прогнозирования риска воз-

никновения этого заболевания и способа самозабора биологического материала (влагалищного содержимого) для диагностики ВПЧ ВОР и цитологического исследования с помощью метода жидкостной цитологии. Это является основой увеличения охватом женского населения скринингом и повышения уровня ранней диагностики, активной выявляемости и снижения количества запущенных форм злокачественных новообразований. При этих условиях возможно снижение смертности, инвалидизации, а также улучшение качества жизни больных этой локализацией рака.

Методология и методы исследования

Основу исследования составила разработка научно-обоснованного методологического подхода к созданию комплексной национальной целевой программы профилактики рака шейки матки в условиях Чеченской Республики. Методология подхода включила использование диагностической карты прогнозирования риска возникновения заболевания и самостоятельного забора влагалищного содержимого женщиной с целью проведения ВПЧ-тестирования и жидкостной цитологии для выявления среди них группы повышенного риска с последующей диагностикой предраковой патологии и злокачественных новообразований. Анализ состояния онкоэпидемиологической ситуации, диагностики рака шейки матки в Чеченской Республике за период 2007–2016 гг. проведен методом сплошного статистического наблюдения. При этом был изучен каждый случай обращения за медицинской помощью и проведена обработка 3 670 различных документов по 15 административным территориям республики.

Для оценки распространенности и вычисления доли вклада факторов риска в условиях Чеченской Республики проведено ретроспективное исследование на основе анкетирования 634 респонденток (основная группа – 213 больных раком шейки матки и контрольная группа из практически здоровых лиц – 421) на базе республиканского онкологического диспансера в период 2015–2017 гг. На основе полученных данных разработана прогностическая диагностическая карта выделения лиц в группу повышенного риска заболевания раком шейки матки.

При проведении скрининга в двух отдаленных горных сельских районах Чеченской Республики с использованием метода самозабора влагалищного содержимого обследованы 1 803 женщины. Проведена оценка распространенности среди обследуемых ведущего фактора риска возникновения рака шейки матки – ВПЧ ВОР и цитологическое исследование с помощью метода жидкостной цитологии. Выполнено комплексное инструментальное и лабораторное обследование 359 ВПЧ-инфицированных и женщин с выявленной патологией в цитологических мазках (группа риска). Сопоставлен уровень выявляемости метода жидкостной цитологии при проведении скрининга 1 803 женщин с помощью самозабора влагалищного содержимого и традиционного цитологического метода, выполненного 1 000 женщин при оппортунистическом скрининге.

Основные положения, выносимые на защиту:

- использование метода самозабора является основой повышения охвата женского населения популяционным скринингом рака шейки матки;
- определение типов ВПЧ ВОР и использование жидкостной цитологии повышают уровень диагностики предраковой патологии и злокачественных новообразований шейки матки при проведении скрининга;
- разработанный научно-обоснованный методологический подход по формированию комплексной национальной целевой программы профилактики рака шейки матки в Чеченской Республике, включающий комплекс методологических рекомендаций, имеющих большое значение для практического здравоохранения в повышении диагностики предраковой патологии и ранних форм злокачественных новообразований, снижении запущенности, смертности и улучшении качества жизни больных, без нарушения национальных традиций и существующего менталитета.

Степень достоверности результатов исследования

Научные положения, выводы и практические рекомендации базируются на данных литературы и результатах собственных исследований. При изучении онкоэпидемиологической ситуации, состояния диагностики рака шейки матки в Чеченской Республике в течение десяти лет (2007–2016 гг.) было обработано и

проанализировано 3 670 различных документов по 15 территориям республики. Для оценки распространенности и вычисления доли вклада факторов в возникновение рака шейки матки в условиях Чеченской Республики проведено анкетирование 634 респонденток (основная группа – 213 больных раком шейки матки и контрольная группа из практически здоровых лиц– 421) в период 2015–2017 гг. На основе полученных данных разработана диагностическая карта выделения лиц в группу повышенного риска. С помощью метода самозабора влагалищного содержимого обследованы 1 803 женщины, среди которых оценена распространенность ВПЧ ВОР и проведено цитологическое исследование с помощью метода жидкостной цитологии. Выполнено комплексное инструментальное и лабораторное обследование 359 ВПЧ-инфицированных и женщин с выявленной патологией в цитологических мазках. Определена чувствительность, специфичность, достоверность, положительное и отрицательное предиктивное значение метода самозабора, рассчитан показатель выявляемости предраковой патологии и рака шейки матки при проведении скрининга и в группе риска. На основе полученных данных разработан научно-обоснованный методологический подход к созданию комплексной национальной целевой программы профилактики рака шейки матки в Чеченской Республике. Полученные результаты статистически обработаны, их достоверность подтверждена.

Внедрение результатов исследования

Метод самостоятельного забора для ВПЧ-тестирования и жидкостной цитологии внедрен и применяется в системе здравоохранения муниципальных образований Чеченской Республики (Итум-Калинский и Шаройский районы) (акты внедрения от 15.09.2020 г. и 11.11.2020 г.); диагностическая карта индивидуального прогнозирования риска заболевания внедрена в работу смотровых кабинетов городской больницы № 5 и поликлиники № 6 г. Грозного (акты внедрения от 15.09.2020 г. и 18.08.2020 г.).

Личное участие автора в получении результатов

Соискателем самостоятельно проведен обзор литературы, изучение всех случаев обращения больных раком шейки матки за медицинской помощью, со-

циологический опрос респондентов, разработана диагностическая карта для отбора обследуемых в группу риска заболевания, составлен фотоархив изображений гистологических и цитологических препаратов, проведен сбор, обобщение, анализ клинического материала, статистическая обработка полученных данных и внедрение результатов диссертационного исследования в практическую работу медицинских организаций Чеченской Республики. По результатам научного исследования зарегистрирован государственный патент на изобретение «Способ отбора лиц в группу повышенного риска заболевания раком шейки матки» № 2705108 от 05.11.2019 г.

Доля автора в накоплении информации – 100%, статистической обработке – 85%, социологическом опросе – 100%, обобщении и анализе материала – 100%.

Апробация диссертации

Материалы диссертационного исследования доложены на международной научно-практической конференции «Избранные вопросы диагностики и лечения злокачественных новообразований» (г. Краснодар, 26 мая 2018 г.), XIV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Лабораторная служба в современных реалиях» (Москва, 20–22 марта 2019 г.), краевом обществе онкологов (г. Краснодар, 14 мая 2019 г.), итоговой республиканской противораковой комиссии Министерства здравоохранения Чеченской Республики (г. Грозный, 19 июня 2019 г.), республиканском обществе акушеров-гинекологов Министерства здравоохранения Чеченской Республики (г. Грозный, 2 сентября 2019 г.), научных конференциях «Актуальные вопросы онкогинекологии (опыт ведущих онкологических учреждений ЮФО и СКФО)» (г. Краснодар, 16 сентября 2020 г.), «Современные вопросы диагностики и лечения гинекологических заболеваний» (г. Грозный, 10 ноября 2020 г.), XXVI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Клиническая лаборатория: от аналитики к диагнозу» (Москва, 12–14 мая 2021 г.), научно-практической конференции «Избранные вопросы онкологии» (г. Краснодар, 28 мая 2021 г.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Основные результаты работы, научные положения и выводы, описанные в диссертационной работе, соответствуют п. 3 паспорта специальности 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия (разработка и совершенствование программ скрининга и ранней диагностики).

Публикации

Основные положения диссертации опубликованы в 10 научных работах, 6 из которых – в журналах, рецензируемых ВАК РФ, одна в международной реферативной базе Scopus, зарегистрирован государственный патент на изобретение.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 213 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, четырех глав собственных наблюдений и исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспективы развития темы, перечня сокращений, списка литературы. Работа проиллюстрирована 27 таблицами и 22 рисунками. Библиографический указатель содержит 348 источников, из них 234 отечественных и 114 иностранных.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Характеристика материалов и методов исследования

В соответствии с поставленной целью и задачами в работе использован комплекс научных методологических подходов – математико-статистический, медико-географический, молекулярно-биологический, эпидемиологический, социологический, гистологический, цитологические, клинические и инструментальные методы, которые представлены в форме алгоритма исследования (рис. 1).

На первом этапе исследования проведено изучение состояния заболеваемости и смертности женского населения от рака шейки матки в динамике за десять лет (2007–2016 гг.) в соответствии с Международной статистической классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ 10) согласно рубрике С53. Объ-

ектом исследования явились все случаи обращений в лечебно-профилактические учреждения и республиканский онкодиспансер больных раком шейки матки. Исследование выполнено методом сплошного статистического наблюдения всех случаев заболевания (1 132) и случаев смерти (302) от рака шейки матки с изучением, обработкой и анализом 3 670 различных медицинских и статистических документов, изучены основные показатели диагностики (морфологическая верификация, распределение больных по стадиям, односторонняя летальность, запущенность, удельный вес больных, состоящих на учете 5 лет и более и др.). В целом по республике и отдельно по 15 административным территориям изучена онкоэпидемиологическая ситуация и состояние диагностики рака шейки матки в Чеченской Республике.

На втором этапе для установления факторов риска возникновения заболевания раком шейки матки проведен сравнительный ретроспективный анализ изучаемых факторов с помощью методов: «случай-контроль», многомерного шкалирования, дискриминантной функции. На базе республиканского онкодиспансера с использованием специально разработанной анкеты опрошены 634 респондентки (основная группа – 213 больных раком шейки матки и 421 практически здоровая – контрольная группа) в период 2015–2017 гг.

На третьем этапе проводилась разработка мероприятий по совершенствованию и повышению охвата женского населения скринингом с помощью метода самозабора влагалищного содержимого. Исследование одобрено комитетом по этике при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». Заседание № 16 от 14.12.2018 г. В скрининг включены 1 803 женщины. Возраст обследуемых от 25 до 65 лет, средний возраст $42,5 \pm 0,6$ года. Всем выполнено ВПЧ-тестирование на наличие 14 генотипов ВОР и цитологическое исследование влагалищного отделяемого жидкостным методом. В результате определен уровень инфицированности ВПЧ. Дана оценка эффективности метода самозабора влагалищного содержимого в повышении охвата женского населения при проведении скрининга.

В заключение разработан научно-обоснованный методологический подход к формированию комплексной национальной целевой программы профилактики рака шейки матки на модели Чеченской Республики.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась на персональном компьютере типа IBMPC/AT с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0, электронных таблиц Excel 2003 и Statgraphics Plus 5.1. Различия в сравниваемых единицах считали статистически достоверными при вероятности безошибочного прогноза $p \leq 0,05$.



Рис. 1. Методология исследования

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение онкоэпидемиологической ситуации и состояния диагностики рака шейки матки в условиях Чеченской Республики за период 2007–2016 гг.

Анализ динамики состояния онкоэпидемиологической ситуации и основных показателей диагностики рака шейки матки в Чеченской Республике за 2006–2017 гг. позволил установить, что трехкратное расхождение показателей заболеваемости раком шейки матки в Чеченской Республике в двух пятилетиях

31,98 (2007–2011 гг.) и 11,97 (2012–2016 гг.) объясняется нарушением регистрации онкологических заболеваний в военный период (1999–2009 гг.) и уточнением в послевоенный период восстановления онкологической службы. Кроме того, выявлен ряд неблагоприятных показателей и ситуаций:

1. Показатель общей запущенности рака шейки матки (III–IV стадии) в 2016 г. в Чеченской Республике был в 1,4 раза выше, чем в РФ (46,7% и 32,8% соответственно), а показатель запущенности (IV стадии) – почти в два раза – 17,4% и 9,4% соответственно.

2. Индексное соотношение одногодичной летальности и запущенности в среднем за период с 2013 по 2017 гг. в республике в два раза выше, чем в РФ (3,4 и 1,7 соответственно). Это свидетельствует о большом количестве ошибок, допускаемых при проведении стадирования первичного опухолевого процесса, следовательно, страдает и оценка достоверности диагностики рака шейки матки.

3. Средние медицинские работники (фельдшерских и фельдшерско-акушерских пунктов, смотровых кабинетов, кабинетов доврачебного приема) не владеют знаниями о тревожных симптомах развития рака шейки матки.

4. Профилактическая выявляемость рака шейки матки в республике на низком уровне: в 2013 и в 2014 гг. не установлено случаев активного выявления заболевания, в 2016 г. этот показатель составил 5,6%, а в 2017 г. (когда во многих районах республики открылись смотровые кабинеты) он составил 0%, что говорит о недостаточном охвате профосмотрами женского населения, низком качестве их проведения и учета. В результате создания онкологической службы Чеченской Республики и сети смотровых кабинетов показатель активной диагностики рака шейки матки увеличился с 5,6% в 2016 г. до 51,6% в 2020 г.

5. Показатель пятилетней выживаемости больных раком шейки матки в Чеченской Республике в 2016 г. был в 3,8 раза ниже среднероссийского (17,3% и 65,3% соответственно). Это свидетельствует о неудовлетворительном состоянии помощи больным первичным медико-санитарным звеном и онкологической службой республики.

6. Отсутствие государственного ракового регистра, необходимого для полноценного учета онкологических больных, мониторинга их излеченности, а также для реализации региональной комплексной противораковой программы.

Разработка диагностической карты прогнозирования риска заболевания раком шейки матки

В результате проведенного ретроспективного исследования методом «случай – контроль» в группах: 213 больных раком шейки матки (основная) и 421 практически здоровых (контрольная) на основе анкетирования, изучена связь частоты медико-социальных факторов с развитием рака, и установлен комплекс наиболее информативных факторов риска (18 из 46 учтенных). Эти факторы действуют не индивидуально, а в совокупности. Методом многомерного шкалирования проведена оценка естественных связей анализируемых факторов. Установлено 6 наиболее значимых медико-социальных показателей, образующих информативный комплекс: Ф18 (возраст начала половой жизни), Ф23 (возраст женщины при первых родах), Ф24 (количество аборт), Ф26 (рождение крупного плода), Ф27 (травма шейки матки при родах), Ф31 (вирусные инфекции гениталий), и получена дискриминантная функция, позволяющая проводить отбор обследуемых в группу риска.

На основе дискриминантного уравнения разработана карта индивидуального прогнозирования риска заболевания раком шейки матки, которая может использоваться в условиях общей лечебной сети врачами первичного звена, средним медицинским персоналом смотровых кабинетов и ФАПов, а также при проведении диспансеризации (рис. 2).

Диагностическая карта прогнозирования риска заболевания раком шейки матки

Ф. И. О. обследуемой _____

Факторы риска	Коэффициент весомости фак- тора, $k_{фр}$	Групповой ко- эффициент, $k_{гр}$	Произведение $k_{фр} * k_{гр}$
ВНПЖ – возраст начала половой жизни			
1 – до 16 лет	2,9	-0,36	
2 – 17–18 лет	2,1		
3 – 19 лет и старше	1,8		
4 – не было половой жизни	1,6		

ВЖПР – возраст женщины при первых родах			
1 – до 17 лет	2,7	-0,15	
2 – 18–19 лет	2,5		
3 – 20–29 лет	1,9		
4 – 30–39 лет	1,7		
5 – 40 лет и старше	0,4		
6 – родов не было	0,3		
КА – количество аборт			
1 – 1–2	1,2	-0,24	
2 – 3–5	1,5		
3 – 6–9	2,1		
4 – 10 и более	2,3		
5 – абортов не было	1,1		
КП – рождение крупного плода			
1 – да	1,4	-0,34	
2 – нет	1,0		-0,340
ТШМ – травма шейки матки при родах			
1 – да	1,5	-0,18	
2 – нет	0,9		-0,162
ВИ – вирусная инфекция гениталий			
1 – вирус папилломы человека	1,7	-0,52	
2 – вирус герпеса	1,2		
3 – цитомегаловирусная инфекция	1,1		
4 – вирусной инфекции не выявлено	0,8		
Сумма произведений $k_{фр} * k_{гр}$			
Константа			
Индикатор риска I (сумма произведений + 2,99)			
Если индикатор риска I имеет отрицательное значение, то риск возникновения рака шейки матки имеет место (группа риска), если положительное – риск отсутствует			

Рис. 2. Диагностическая карта прогнозирования риска заболевания раком шейки матки

Совершенствование скрининга рака шейки матки в условиях Чеченской Республики

При разработке мероприятий по совершенствованию и повышению охвата женского населения скринингом использовался метод самозабора влагалищного содержимого. Исследование проведено в двух горных сельских районах республики – Итум-Калинском и Шаройском – с большой удаленностью от республиканского центра (г. Грозный) – 73 и 70 км – и низкой плотностью населения – 5,1 и 5,7 чел./км² соответственно. Обследованы 1803 женщины в возрасте 25–65 лет. Охват скринингом составил 79,2%.

Взятие материала, после инструктажа, женщины проводили в домашних условиях, используя устройство Qvintip, прошедшее регистрацию в Российской Федерации в 2019 г. Биоматериал использовался для выполнения комбинированного скрининга: молекулярно-биологического (ВПЧ-тестирование) и цитологического (жидкостная цитология).

Методом жидкостной цитологии выявлена следующая патология: ASCUS у девяти обследуемых, LSIL – у двух, HSIL – у трех, плоскоклеточный рак – у двух, аденокарцинома – у одной.

При ВПЧ-тестировании выявлено 359 (21,3%) инфицированных. У женщин, не проходивших обследование в смотровом кабинете (до включения в скрининг) 6 и более лет, процент инфицированности ВПЧ был выше, чем в группе проходивших обследование в разные сроки (27,9% и 14,6% соответственно, $p < 0,05$). Среди женского населения горной сельской местности процент инфицированности ВПЧ (21,3%) оказался ниже, чем в мире (около 30%). В Чеченской Республике факторы риска возникновения этого заболевания встречаются реже в связи с особенностями менталитета в половом поведении населения. Все 359 ВПЧ-инфицированных (группа риска), среди которых 17 – с цитологической патологией, диагностированной с помощью метода жидкостной цитологии, прошли углубленное обследование на базе республиканского онкодиспансера – традиционное цитологическое исследование, кольпоскопию. При выявлении кольпоскопической патологии выполнялась биопсия шейки матки и выскабливание цервикального канала.

Традиционным цитологическим методом диагностировано: ASCUS в шести случаях, LSIL – в трех, HSIL – в 11, плоскоклеточный рак – в двух, аденокарцинома – в одном случае.

Предраковая патология и рак шейки матки в группе из 1 803 обследуемых при использовании способа самозабора влагалищного содержимого методом жидкостной цитологии были диагностированы в 17 случаях, а в группе риска из 359 женщин – традиционным цитологическим методом – в 23 случаях.

При использовании метода самозабора диагностика атипических клеток была выше, чем при традиционном, в 1,5 раза (9 и 6 соответственно). Интраэпителиальные плоскоклеточные повреждения при самозаборе были верифицированы в 2,8 раза реже, чем при традиционном (5 и 14 случаев соответственно). Частота диагностики рака была одинаковой в обоих методах цитологической диагностики – у трех обследуемых (плоскоклеточный рак – два, аденокарцинома – один случай) (табл. 1).

Таблица 1 – Результаты цитологических исследований – метода жидкостной цитологии (группа скрининга 1 803 женщины) и традиционного цитологического метода (группа риска 359 женщин)

Результаты исследования	Жидкостная цитология (скрининг – метод самозабора 1 803 женщины)	Традиционное цитологическое исследование (группа риска 359 женщин)
ASCUS	9	6
LSIL	2	3
HSIL	3	11
Рак	3	3
Всего предраковой патологии и рака	17	23

Различия в уровне диагностики в сравниваемых методах объясняются тем, что при традиционном методе материал получали только у обследуемых, относящихся к группе риска, а не у всех женщин, проходящих скрининг. При самозаборе материал брался самостоятельно женщиной из влагалища, а при традиционном способе – медицинским работником прицельно из влагалищной порции и цервикального канала. Нередко встречаются случаи цервикального поражения шейки матки, и клеточный материал, содержащий клетки эндоцервикса, может быть получен при самозаборе не во всех случаях. При этом, даже в отсутствии изменения в цитограмме и наличии предопухолевых изменений и опухолевого процесса, ВПЧ-тест в 100% был положительным.

Результаты гистологического исследования биопсийного материала: псевдоэрозия – в 108 случаях, лейкоплакия – в шести, полипы цервикального канала – в двух, LSIL – в двух, HSIL – в 19 (в том числе один случай *carcinoma in situ*), плоскоклеточный рак – в двух и один случай аденокарциномы.

В результате проведенного комплексного обследования 359 ВПЧ-инфицированных и с выявленными цитологическими изменениями диагностировано 164 случая патологии, в том числе 140 фоновых и 24 предраковых заболевания и рака шейки матки (21 – интраэпителиальных плоскоклеточных повреждений разной степени (в т. ч. *carcinoma in situ*), три – инвазивных рака – I стадия опухолевого процесса). Чувствительность метода самозабора составила 71,4%, специфичность – 99,4%, диагностическая точность – 93,6%, позитивное предиктивное значение – 88,2%, негативное предиктивное значение – 98,2%. Выявляемость предраковой патологии и рака шейки матки составила 13,8, в том числе рака шейки матки – 1,7 на 1 000 обследуемых, а в группе риска (359 обследуемых) значительно выше – 64,1 и 8,4 соответственно.

В работе проведено ретроспективное сравнение результатов 1000 традиционных мазков, полученных при оппортунистическом скрининге, с результатами жидкостной цитологии, выполненной 1803 женщинам методом самозабора. Способ самозабора и жидкостная цитология повышают точность диагностики предраковой патологии и рака шейки матки в 1,6 раза в сравнении с традиционным цитологическим методом (1,3% и 0,8% соответственно).

Учитывая низкий охват скринингом, отсутствие случаев активной диагностики рака на протяжении нескольких лет, а также особенности менталитета населения республики, применение диагностической карты и метода самозабора (для ВПЧ-тестирования и жидкостной цитологии) является основой значительного увеличения охвата обследованием женского населения и, как следствие, повышения уровня диагностики предраковой патологии и начальных форм злокачественных новообразований шейки матки, и, что особенно важно – без изменения сложившихся национальных традиций и менталитета женского населения республики.

Итоги проведенного исследования послужили основой разработки научно-обоснованных методологических рекомендаций для создания комплексной национальной целевой программы, включающей следующие разделы: создание практической технологической базы, разработку и внедрение современных ме-

тодов диагностики, совершенствование образовательного этапа кадрового обеспечения, маршрутизацию пациенток с патологией шейки матки, санитарно-просветительную работу, организационно-методическую работу, информатизацию (рис. 3).

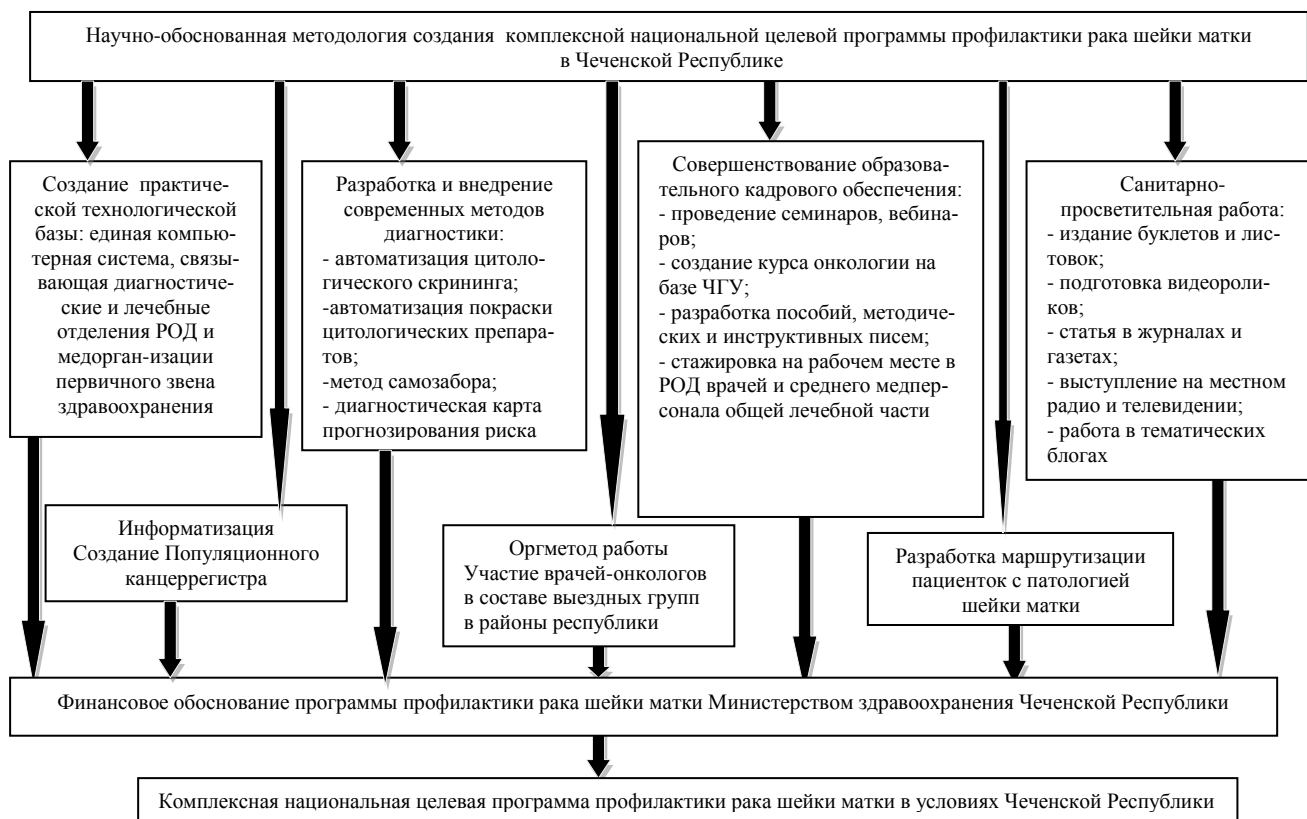


Рис. 3. Структура комплексной национальной целевой программы профилактики рака шейки матки в условиях Чеченской республики

По результатам выполненного научного исследования зарегистрирован государственный патент на изобретение: «Способ отбора лиц в группу повышенного риска заболевания раком шейки матки» № 2705108 от 05.11.2019 г. Официальный бюллетень ФСПИС (Роспатент) № 31 – 2019 г.

ВЫВОДЫ

1. Трехкратное расхождение показателей заболеваемости раком шейки матки в Чеченской Республике в двух пятилетиях 31,98 (2007–2011 гг.) и 11,97 (2012–2016 гг.) объясняется нарушением регистрации онкологических заболеваний в военный период (1999–2009 гг.) и уточнением в послевоенный период восстановления онкологической службы.

В результате создания онкологической службы Чеченской Республики и сети смотровых кабинетов показатель активной диагностики рака шейки матки увеличился с 5,6% в 2016 г. до 51,6% в 2020 г.

2. Разработанная диагностическая карта индивидуального прогнозирования риска заболевания раком шейки матки может служить основой для отбора лиц в группу риска при проведении скрининга.

3. Уровень инфицированности ВПЧ среди женского населения Чеченской Республики составил 21,3%, что, по данным отечественных и зарубежных исследователей, ниже уровня инфицированности населения в мире. Это факт объясняется особенностями менталитета населения республики и полового поведения.

4. Использование метода самозабора влагалищного содержимого при проведении скрининга рака шейки матки повышает охват женского населения до 79,2%. Чувствительность метода составила 71,4%, специфичность – 99,4%, диагностическая точность – 93,6%.

5. Разработанный научно-обоснованный методологический подход к формированию комплексной национальной целевой программы профилактики рака шейки матки с использованием диагностической прогностической карты и самостоятельного забора влагалищного содержимого для комбинированного исследования – молекулярно-биологического (ВПЧ-тестирования) и жидкостной цитологии позволили повысить выявляемость предраковой патологии и рака шейки матки до 13,8, из них рака шейки матки – 1,7 на 1 000 обследуемых, а в группе риска – 64,1 и 8,4 соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для совершенствования организационных форм скрининга рака шейки матки необходимо соблюдать следующие условия:

– использование диагностической карты прогнозирования риска заболевания раком шейки для выделения группы риска;

– внедрение метода самостоятельного забора влагалищного содержимого для повышения охвата женского населения при проведении скрининга рака шейки матки;

– использование биологического материала (влагалищного содержимого), полученного методом самостоятельного забора для комбинированного скрининга – молекулярно-биологического (ВПЧ-тестирования) и жидкостной цитологии, значительно повышающих уровень диагностики предраковой патологии и рака шейки матки;

– проведение углубленного инструментального (МРТ, КТ, УЗИ-сканирование, кольпоскопия, прицельная биопсия шейки матки, кюретаж цервикального канала, гистероскопия, выскабливание полости матки и др.) и лабораторного (цитологическое, гистологическое, иммуноморфологические, опухолевые маркеры и др.) обследований женщин, относящихся к группе повышенного риска, а также среди ВПЧ-инфицированных ВОР и с выявленной цитологической патологией. Это позволит повысить уровень активной выявляемости и ранней диагностики злокачественных новообразований шейки матки при проведении скрининга.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты научного исследования, полученные в диссертации, применительно к социально-культурной модели женского населения на территории Чеченской Республики, обусловленные национальными и религиозными традициями, особенностями полового поведения, имеют большое значение для разработки подходов в вопросах профилактики и ранней диагностики злокачественных новообразований шейки матки в других субъектах Российской Федерации с аналогичными условиями. Внедрение модифицированного метода забора для проведения комбинированного скрининга (ВПЧ-тестирование и жидкостное цитологическое исследование) и диагностической прогностической карты для регионов с низкой плотностью населения и большой удаленностью населенных пунктов от медицинских организаций, располагающих современными методами диагностики, решают задачи доступности, повышения охвата

женского населения профилактическим обследованием, уровня диагностики предраковой патологии и начальных стадий злокачественных новообразований шейки матки.

В перспективе внедрение и развитие указанных научно-обоснованных подходов, основанных на выделении группы риска, имеет экономическое значение, так как уменьшает круг лиц, подлежащих углубленному обследованию высококвалифицированными специалистами с применением дорогостоящих диагностических методов, обеспечивает правильное использование ограниченного кадрового потенциала здравоохранения региона и сохраняет существующий национальный менталитет.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИС-СЕРТАЦИИ

1. Ахматханов Х.У. Анализ выявляемости и диагностики злокачественных новообразований шейки матки в Российской Федерации в 2016 г. / М.Г. Леонов, Х.У. Ахматханов, С.Н. Чернов, О.В. Горяшко // Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. – 2018. – Т. 25. – № 2. – С. 30–32.

2. Ахматханов Х.У. Скрининг и цитологическая диагностика рака шейки матки: Пособие для врачей / М.Г. Леонов, Р.А. Мурашко, Х.У. Ахматханов, О.Н. Понкина, Л.Г. Тесленко – г. Новороссийск, 2018. – 40 с.

3. Ахматханов Х.У. Оценка онкоэпидемиологической ситуации и состояния диагностики рака шейки матки в Чеченской Республике / М.Г. Леонов, Т.В. Шелякина, Х.У. Ахматханов, К.А. Бабанская // Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. – 2019. – Т. 15. – № 24. – С. 18–21.

4. Ахматханов Х.У. Оценка точности метода жидкостной цитологии в диагностике рака и предраковой патологии шейки матки / М.Г. Леонов, Х.У. Ахматханов, К.А. Бабанская, К.С. Павлюк / Мат. XXIV Всероссийской научно-практической конф. // Лабораторная служба. – 2019. – Т. 8. – № 1 – С. 34.

5. Ахматханов Х.У. Определение факторов риска возникновения рака шейки матки среди женского населения Чеченской Республики / М.Г. Леонов, Т.В. Шелякина, Х.У. Ахматханов // Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. – 2019. – Т. 15. – № 38. – С. 20–23.

6. Ахматханов Х.У. Способ отбора лиц в группу повышенного риска заболевания раком шейки матки. Государственный патент на изобретение № 2705108 от 05.11.2019 г. / М.Г. Леонов, Х.У. Ахматханов // Официальный бюллетень ФСПИС (Роспатент) № 31 – 2019 г.

7. Ахматханов Х.У. Использование самозабора влагалищного содержимого для повышения эффективности скрининга рака шейки матки в Чеченской Республике / Х.У. Ахматханов, А.М. Шматкова, А.С. Артемьева, М.Г. Леонов // Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. – 2021. – Т. 15. – № 38. – С. 16–18.

8. Ахматханов Х.У. Самозабор влагалищного содержимого – инструмент эффективности скрининга рака шейки матки в Чеченской Республике / М.Г. Леонов, А.С. Артемьева, Х.У. Ахматханов, С.Н. Чернов, В.В. Лаврененко // Клиническая лабораторная диагностика. – 2021. – Т. 66. – № 4. – С. 39.

9. Ахматханов Х.У. Прогнозирование риска заболевания раком шейки матки с помощью диагностической карты / М.Г. Леонов, Х.У. Ахматханов // Избранные вопросы онкологии. – Краснодар, 2021. – С. 89–91.

10. Ахматханов Х.У. Частота инфицированности ВПЧ высокого канцерогенного риска женского населения Чеченской Республики / М.Г. Леонов, Х.У. Ахматханов, Н.А. Селян // Избранные вопросы онкологии. – Краснодар, 2021. – С. 92–93.